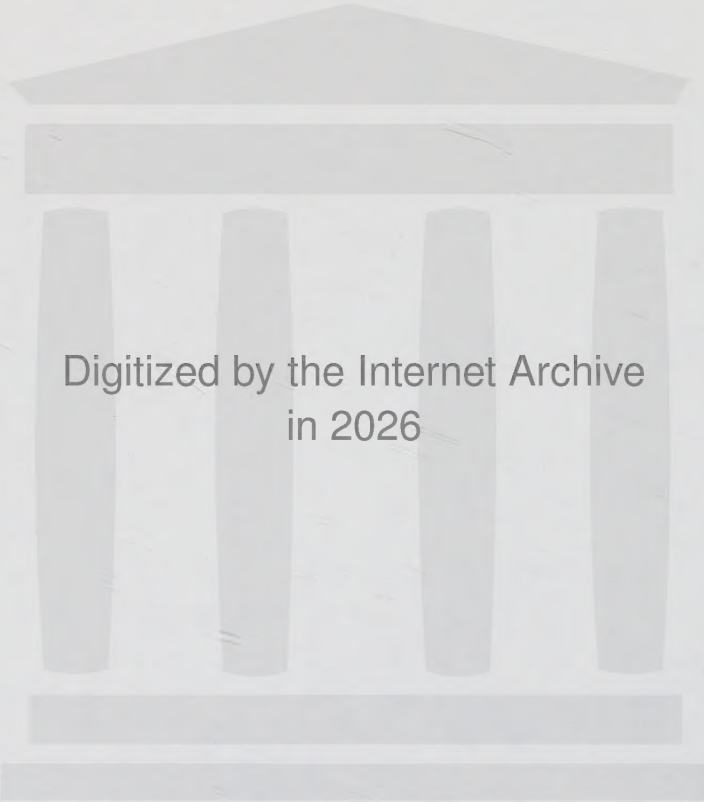


BIOLOGISCHE RHYTHMEN BEIM HUND

Ulrich Singer

*Das
München
1905*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Tierklinik
Lehrstuhl für Innere Krankheiten des Pferdes
und der kleinen Haustiere
sowie für Gerichtliche Tiermedizin
Vorstand: Prof. Dr. Wilfried Kraft

Arbeit angefertigt unter der Leitung von
Prof. Dr. Helmut Kraft

BIOLOGISCHE RHYTHMEN BEIM HUND

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Ulrich Singer
aus
Darmstadt

- München 1985 -

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. W. Leidl

Referent: Prof. Dr. H. Kraft

Korreferent: Prof. Dr. R. Gothe

Tag der Promotion: 26. Juli 1985

Meinen Eltern und Helène

INHALTSVERZEICHNIS

Chronobiologisches Glossar	I-III
<u>1. EINLEITUNG</u>	1
<u>2. LITERATURÜBERSICHT</u>	2
2.1. Geschichtlicher Überblick	2
2.2. Chronobiologie	4
2.3. Statistische Verfahren in der Chronobiologie	9
2.3.1. Die Zeitreihenprobe im Allgemeinen	10
2.3.2. Der Single-Cosinor (Beispiel)	10
<u>3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN</u>	14
3.1. AUSWERTUNG DER LITERATUR MIT DEM SINGLE-COSINOR	14
3.1.1. Material und Methoden	14
3.1.2. ERGEBNISSE	18
3.1.2.1. Circadian-Rhythmus	18
3.1.2.2. Circadian-Rhythmus und Ernährung	46
3.1.2.3. Ultradiane Rhythmen	53
3.1.2.4. Circaduodecidian-Rhythmus	60
3.1.2.5. Circannuale Rhythmen	65
3.1.3. ERGEBNISVERGLEICH MIT DER LITERATUR	75
3.1.3.1. Circadian-Rhythmus	75
3.1.3.2. Circadian-Rhythmus und Ernährung	94
3.1.3.3. Ultradiane Rhythmen	96
3.1.3.4. Circaduodecidian-Rhythmus	99
3.1.3.5. Circannuale Rhythmen	100
3.2. EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN	106
3.2.1. Einleitung	106
3.2.2. Material und Methoden	107
3.2.3. ERGEBNISSE	109
3.2.4. ERGEBNISVERGLEICH DER BLUTUNTERSUCHUNGEN MIT DER LITERATUR	116
<u>4. DISKUSSION</u>	122
4.1. Schlußbemerkung	125
<u>5. ZUSAMMENFASSUNG (Summary)</u>	126
<u>6. LITERATUR</u>	128

CHRONOBIOLOGISCHES GLOSSAR

AKROPHASE, $\emptyset$: Zeitliche Lage des Maximums (positive Amplitude) definiert durch ein mathematisches Modell (Cosinus).

AMPLITUDE, A: Die Hälfte der Differenz zwischen Maximal- und Minimalwert einer Rhythmik definiert durch ein mathematisches Modell (Cosinus).

BATHYPHASE: Zeitliche Lage des Minimums einer Rhythmik (negative Amplitude).

CHRONODESM: Zeitlich spezifizierter Konfidenz- oder Vertrauensbereich für einen oder mehrere Einzelwerte oder eine Regressionsfunktion.

CHRONOGRAMM: Darstellung von Daten oder Mittelwerten als Funktion der Zeit.

CIRCADIAN: Ungefähr 24 Stunden ($24^{\pm 4}$ Stunden, bezogen auf die Periode eines Rhythmus).

CIRCADUODECIDIAN: Ungefähr 12 Tage ($12^{\pm 2}$ Tage, bezogen auf die Periode eines Rhythmus; Beispiel beim Hund: "Gray-Collie-Syndrom").

CIRCANNUAL: Ungefähr 1 Jahr ($12^{\pm 2}$ Monate, bezogen auf die Periode eines Rhythmus).

COSINOR: Methode der Rhythmik-Analyse biologischer Zeitreihen. Es handelt sich dabei um die statistische Zusammenfassung mit Polarkoordinaten-Darstellung von Amplitude und Akrophase eines biologischen Rhythmus in Gestalt von Länge und Winkel eines Pfeils zusammen mit einer bivarianten statistischen Konfidenzregion zum Zweck des Aufspürens einer Rhythmik sowie der Schätzung von Konfidenzintervallen für diese Parameter.

DIURNAL: Zum Tag gehörig, am Tag vorkommend.

Δt : Zeitintervall zwischen Einzelbeobachtungen (Messungen) während des gesamten Untersuchungszeitraums; t kann gleich bleiben oder variieren .

ENDOGENER RHYTHMUS: Biologischer Rhythmus, der unter konstanten Umweltbedingungen persistiert. Ein aktives System, das zu selbsterregten Schwingungen fähig ist.

EXOGENER RHYTHMUS: Passiver Rhythmus, der seine periodischen Eingaben aus der Umwelt erfährt und von diesen unterhalten wird.

FREQUENZ, f : Häufigkeit des Auftretens eines Ereignisses, speziell der Akrophase eines Rhythmus, bezogen auf einen Zeitraum .

INFRADIAN: Biologische Rhythmen mit niedriger Frequenz (mehr als 28 Stunden, bezogen auf die Periode eines Rhythmus) .

LD ($x_1:x_2$): Licht-Dunkel-Wechsel, wobei x_1 = Dauer der Lichtzeit und x_2 = Dauer der Dunkelzeit (Dauer gemessen in Stunden) .

MESOR, M : Mittelwert (Niveau) einer Rhythmik, definiert durch ein mathematisches Modell (Cosinus); bei einem Circadian-Rhythmus der 24-Stunden-Mittelwert .

NOS: Anzahl der Beobachtungen (Messungen) während der Zeitspanne T einer Untersuchung .

PERIODE, τ : Dauer eines vollständigen Zyklus bei rhythmischer Variation .

PHASENBEZIEHUNG (Phasenwinkeldifferenz): Zeitliche Beziehung einer Schwingung zu einer anderen (Differenz zweier korrespondierender Phasen zweier Sinusschwingungen ausgedrückt in Winkelgraden) .

P-WERT: Minimales Signifikanzniveau, bei dem die Null-Hypothese in einem statistischen Test gerade noch abgelehnt wird.

RESIDUEN: Abweichungen der gemessenen Daten von einem mathematischen Modell.

R-WERT, %R: Angabe des Prozentsatzes, der durch ein mathematisches Modell erklärten Variation.

T: Die mit den Daten belegte Zeitspanne einer Untersuchung.

ULTRADIAN: Biologische Rhythmen mit einer Frequenz, die höher ist als die der Circadian-Rhythmen (weniger als 20 Stunden, bezogen auf die Periode eines Rhythmus).

(entnommen aus: ARBOGAST, 1984; ASCHOFF u. Mitarb., 1965; HALBERG u. LEE, 1974; REINBERG u. SMOLENZKY, 1984)

1. EINLEITUNG

Das Phänomen der biologischen Rhythmen findet immer mehr Berücksichtigung in der Diagnostik und Therapie der Humanmedizin.

So ist seit langem bekannt, daß die Konzentration von Blutbestandteilen im Laufe eines Tages beim Menschen beträchtliche Schwankungen aufweist. Entsprechende Berücksichtigung sollte dies bei der Probennahme klinisch-chemischer Untersuchungen finden (STAMM, 1966). Auch in der Therapie beachtet man neuerdings die unterschiedliche tageszeitabhängige Empfindlichkeit des Organismus gegenüber Arzneimitteln. Beispiele hierfür sind die Asthmabehandlung (KAUKEL u. Mitarb., 1984) und die Geschwulsttherapie (HRUSHESKY u. Mitarb., 1981) sowie die zeitgerechte Applikation von Glukokortikoiden im Rahmen einer Langzeittherapie (SCHULZ u. RETIENNE, 1971).

In der Veterinärmedizin gewinnt der neue Aspekt der Chronobiologie nur langsam Eingang in medizinische Überlegungen - die meisten Untersuchungen in dieser Richtung wurden an kleinen Labortieren (Maus und Ratte) vorgenommen. Den Haus-säugetieren wurde bisher nur wenig Aufmerksamkeit in dieser Richtung geschenkt.

Die Aufgabe dieser Arbeit soll es sein, die Literatur zu sichten, die sich mit biologischen Rhythmen des Hundes beschäftigt. Dabei wird mit Hilfe einer in der Chronobiologie üblichen statistischen Methode der Versuch unternommen, die Ergebnisse dieser Veröffentlichungen vergleichbar darzustellen. Der Gedanke ist dabei, mögliche Gesichtspunkte für die Diagnostik und Therapie des Hundes daraus abzuleiten.

In einem experimentellen Teil sollen Blutbestandteile auf mögliche tages- und nachtzeitliche Schwankungen beim Hund untersucht werden. Es soll dabei erörtert werden, inwieweit solche Schwankungen auf medizinischem Gebiet berücksichtigt werden müssen.

2. LITERATURÜBERSICHT

2.1. GESCHICHTLICHER ÜBERBLICK

Schon für die griechischen Ärzte im Altertum waren die biologischen Rhythmen nichts Unbekanntes. Sie kannten das Rhythmische in allen Lebensäußerungen, den physiologischen wie pathologischen (LÜTH, 1964). So beschreibt Hippokrates (468-375 v. Chr.) in Form von Aphorismen das saisonale Auftreten bestimmter Krankheiten beim Menschen (ASCHOFF, 1974).

In der Neuzeit berichtet der Astronom DE MAIRAN 1729 über Experimente mit Mimosen. Diese Pflanzen zeigten bei völliger Dunkelheit und ungefähr konstanter Temperatur gehalten periodische diurnale Blattbewegungen so als wären sie dem normalen Licht-Dunkel-Wechsel ausgesetzt gewesen. Er beschrieb damit zum ersten Mal einen endogenen Rhythmus (CZEISLER u. GUILLEMINAULT, 1979; BÜNNING, 1974).

Mit VIREY (1814) und seiner Doktorarbeit wird der erste Schritt zur Erforschung der Tagesrhythmik des Menschen getan. Diese Arbeit setzt sich mit dem Phänomen tageszeitlicher Rhythmen und deren Bedeutung für Gesundheit und Krankheit beim Menschen auseinander. VIREY gebraucht den Ausdruck der "l'horloge vivant", die von der Natur erbaut und durch schnelle Bewegungen der Sonne und unserer Umwelt gesteuert wird", um den Motor dieser Rhythmen zu charakterisieren. 1831 berichtet GRÜTZMANN über tageszeitliche Schwankungen der Pulsfrequenz und 1842 GIESE über periodische Veränderungen der Körpertemperatur beim Menschen.

In seinen experimentellen Untersuchungen zur Erschöpfung bei Tieren gelingt es CHOSSAT (1832) die Persistenz eines endogenen Rhythmus zu demonstrieren. Bei Tauben, denen Zugang zu Futter und Wasser verwehrt wurde, blieb die gemessene Kloakentemperatur mit einer großen Amplitude bis zum Tod der Tiere erhalten (CHOSSAT, 1843). In BREHMS "Thierleben" (1876) wird von einem Orang-Utan erzählt, der auf einer Seereise von Indonesien nach Europa die Schlafens-

zeit seiner Heimat beibehielt. Das Tier begab sich schließlich mittags zur "Nachtruhe", um dann kurz nach Mitternacht wieder aufzustehen. Ein ähnliches Phänomen kennt man heute als "jet-lag" bei Flügen über mehrere Zeitzonen, bei der einzelne rhythmische Funktionen im Organismus unterschiedlich schnell resynchronisiert werden (ASCHOFF, 1978).

PAWLOW, der intensiv die Reflextheorie des tierischen und menschlichen Verhaltens studierte, notierte in seinen Versuchen Uhrzeit und Datum immer sehr exakt. So bemerkt er bei Blutdruckuntersuchungen am normalen Hund im Jahre 1878: "Zwei von den im Frühjahr für Blutdruckbestimmungen benutzte Hunde, die den Sommer im Institut verbrachten, zeigten bei der Bestimmung im Winter eine Erniedrigung des Blutdruckes um 20 mmHg ". Er schreibt weiter: "Ob die Lebensweise oder ein gesetzmäßiger Einfluß des Winters daran schuld ist, muß bis auf spätere Untersuchungen unbeantwortet bleiben ". Heute ist bekannt, daß beim Menschen der Blutdruck nicht nur einem 24-Stunden-Rhythmus unterliegt, sondern auch saisonalen Schwankungen unterworfen ist (REINBERG, 1979). 1934 fügt JORES in einem Übersichtsreferat über die 24-Stundenperioden des Menschen in einer Fußnote an: "Beim Hund lassen sich die Zyklen ebenso nachweisen wie beim Menschen...".

Die erste Konferenz über "Rhythmische Forschung" fand 1937 in Schweden statt. Seit dieser Zeit hat sich aus der wissenschaftlichen Beschäftigung mit biologischen Rhythmen eine eigene biologische und medizinische Disziplin in der Wissenschaft entwickelt: die Chronobiologie.

Vor allem zwei Gesichtspunkte haben geholfen, unser Wissen über "biologische Uhren" gerade in den letzten Jahrzehnten rapide ansteigen zu lassen. Zum einen ist es heute durch ein entsprechendes Instrumentarium möglich auch über eine längere Zeitspanne physiologische Größen mit geringem Personalaufwand permanent zu registrieren (z.B.: EKG, EEG, Rektaltemperatur, Atembewegungen) und bei Blutuntersuchungen mit sehr geringen Probemengen auszukommen (Autoanalyser). Zum anderen ist es nicht zuletzt mit Hilfe von

Computerprogrammen möglich, die umfangreich gemessenen Einzelwerte mit geeigneten statistischen Methoden aufzuarbeiten und somit einer objektiven Beschreibung der biologischen Vorgänge zuzuführen (ARBOGAST, 1984; REINBERG u. SMOLENZY, 1984).

2.2. CHRONOBIOLOGIE

Ein Hauptprinzip der Organisation biologischer Systeme ist das der Homöostase (BERNHARD, 1926; ASCHOFF, 1979).

Diese Konstanterhaltung des "milieu interne" durch Regelvorgänge wird als die wesentliche Voraussetzung für den optimalen Ablauf der Lebensvorgänge angesehen (WIESNER u. RIBBECK, 1978). Es muß aber betont werden, daß Homöostase nicht notwendigerweise das Fehlen einer Veränderung beinhaltet. Die stationären Zustände, auf die Regelmechanismen einwirken, können sich mit der Zeit um einen Mittelwert verschieben. Sie tun dies oft in rhythmischer Art und Weise, bleiben aber während dieser Verschiebung unter mehr oder weniger strenger Kontrolle (NEWSHOLME, 1977; ASCHOFF, 1979).

Wir wissen heute, daß "rhythmische Aktivität" ein fundamentaler Bestandteil der lebenden Materie ist (REINBERG u. SMOLENSKY, 1984).

Im Hinblick auf die Ubiquität solcher Rhythmen und die Mannigfaltigkeit ihrer Funktionen kann man diese rhythmische Struktur als ein Prinzip betrachten, welches komplementär zu dem der Homöostase steht (ASCHOFF, 1979). Biologische Rhythmen lassen sich mit Ausnahme der Prokaryonten vom Einzeller bis zum Primaten auf allen Ebenen demonstrieren: so im zytoplasmatischen Material, in Zellen, Geweben, Organen, Organstrukturen, Organsystemen, im gesamten Organismus, in Populationen - ja bis hin zum Ökosystem (REINBERG u. SMOLENZKY, 1984).

Einige Beispiele mögen dies verdeutlichen. So konnte MÜLLER (1971, 1983) eingehend an der Rattenleber dokumentieren, daß sich die ultramorphologische Organisationsform der Hepatozyten (so das endoplasmatische Retikulum, die Mitochondrien, der Golgi-Apparat, das Lysosomensystem) im Ablauf von einer 24-Stunden-Periode drastisch ändert. Signifikante Tag-Nacht-Unterschiede der physiologischen Meßwerte wie Körpertemperatur, Blutdruck, und Pulsfrequenz beim Menschen sind dem Mediziner schon lange bekannt (v. MAYERSBACH, 1978). Zugvögel schließlich folgen alljährlich ihrem "inneren Kalender", um in äquatorialen Gebieten zu überwintern (BERTHOLD, 1979).

Unter "Rhythmus" verstehen wir die Rückkehr von Ähnlichem in annähernd gleichen Zeitabständen (GREBE, 1961). Ein "biologischer Rhythmus" ist demnach die Wiederkehr bestimmter Zustandsformen eines Biosystems in annähernd gleichen Zeitabständen (BUBNA-LITTIZ, 1980).

Betrachtet man das Muster solcher Rhythmen, so lassen sich zwei Möglichkeiten unterscheiden, auf der sie beruhen: 1. Der Rhythmus stellt eine passive Reaktion auf periodische Eingaben dar, die von der Umwelt erzeugt werden (exogener Rhythmus). 2. Der Rhythmus liegt im Organismus selbst; dies wird als endogener Rhythmus bezeichnet (ASCHOFF, 1979).

Über den Ursprung der endogenen Rhythmik herrscht Unklarheit. Der Hypophyse (hier im besonderen dem Nukleus suprachiasmaticus), der Epiphyse und der Nebenniere wird aber eine tragende Rolle zugesprochen (HALBERG, 1969; MOORE 1983). Nach WEVER (1962) hat die endogene Periodik den Charakter eines Oszillators mit einer selbsterregten Schwingung. Man geht heute davon aus, daß nicht eines dieser obengenannten Organe den biologischen Rhythmus allein steuert, sondern eine Vielzahl zusammengekoppelter Oszillatoren, ein sogenanntes "Multi-Oszillatorensystem" den Tagesgang unterhält (ASCHOFF u. WEVER, 1976).

Periodische Umweltfaktoren, die endogene biologische Rhythmen im Organismus mitnehmen (synchronisieren), werden synonym bezeichnet als: "Zeitgeber" (ASCHOFF, 1954), "synchronizer" (HALBERG, 1959), "entraining agent" (PITTENDRIGH, 1960) und "clue and cue" (REINBERG u. SMOLENZKY, 1982). Wichtig ist es dabei festzuhalten, daß Zeitgeber selbst keinen Rhythmus verursachen. Sie sind vielmehr in der Lage die Charakteristika einer Periodizität zu verändern.

Zu den exogenen Faktoren, die den Rhythmus maßgeblich beeinflussen, ist bei Tieren der Licht-Dunkel-Wechsel an erster Stelle zu nennen. Dies trifft besonders für die Spezies Nager, Vögel und Affen zu (ASCHOFF, 1979; HALBERG, 1960; REINBERG u. SMOLENZKY, 1984). So gelingt es mit einem künstlichen Licht-Dunkel-Wechsel, die Phasenlage eines biologischen Rhythmus beliebig gegenüber dem natürlichen Tag-Nacht-Wechsel zu verschieben (ASCHOFF, 1964).

Andere potentielle Zeitgeber bei Tieren sind: Temperatur-, Geräusch-, Geruchs- und Fütterungsperiodik sowie Luftfeuchtigkeit und "Neuigkeitsstreß" durch den Menschen (ARCANGELI u. Mitarb., 1973; ASCHOFF, 1955; GANZ u. Mitarb., 1980; HITE u. Mitarb., 1977; v. MAYERSBACH, 1978; REINBERG u. SMOLENZKY, 1984).

Im Gegensatz zum Licht bei Tieren ist beim Menschen vor allem der sozio-ökologische Faktor (z.B. die Kenntnis der Uhrzeit, soziale Kontakte) als Zeitgeber von größter Bedeutung (WEVER, 1970).

Die bekanntesten biologischen Rhythmen sind der Tag-Nacht-Rhythmus und die der Jahreszeit unterliegenden Zyklen. Es ist dabei offensichtlich, daß der 24-Stunden-Rhythmus in Beziehung steht zur Rotation der Erde, der Jahresrhythmus zum Lauf der Erde um die Sonne. Das System biologischer Rhythmen, das im Laufe von Jahrmillionen entstanden ist, ist Ausdruck phylogenetischer Anpassung auf die auf der Erde herrschenden Verhältnisse (ASCHOFF, 1973). Die Evolution

hat zur Entwicklung dieser "biologischen Uhr" geführt. Die damit erreichte Phasensteuerung gewährleistet zum einen die richtige Einordnung des Organismus in das Zeitprogramm der Umwelt (ASCHOFF, 1967), zum anderen den zeitlich geordneten Ablauf der inneren Funktionszusammenhänge des Körpers selbst (v. MAYERSBACH, 1978).

HALBERG (1959) prägte für endogene Rhythmen mit einer Periode von 24 ± 4 Stunden den Begriff: "Circadian-Periodik" (lat.: circa - ungefähr, dies - Tag). Es zeigte sich nämlich, daß bei Versuchen mit konstanten Umweltbedingungen über mehrere Wochen bei Versuchspersonen spontane Rhythmen mit Periodenlängen zwischen 24,7 und 25,9 Stunden auftraten (ASCHOFF u. WEVER, 1962). Auch tagaktive Tiere zeigen eine Periodenlänge, die größer ist als 24 Stunden (REINBERG u. SMOLENZKY, 1984). Nachtaktive Tiere dagegen weisen im allgemeinen kleinere Periodenlängen als 24 Stunden auf. So konnte HALBERG (1960) bei Versuchen an blinden Mäusen Rhythmen mit Periodenlängen von 23,2 bis 23,8 Stunden feststellen. Auch ASCHOFF (1951) beobachtete bei Mäusen im Dauerdunkel Perioden mit 23,1 und 23,4 Stunden. Diese Beispiele machen deutlich, daß sich bei fehlenden Zeitgebern ein Rhythmus "freiläuft", was auch als "free-running" oder "äußere Desynchronisation" bezeichnet wird (ASCHOFF, 1967). Die jeweilige Körperfunktion nimmt dabei ihre endogen angelegte Periodendauer an (WIESNER u. RIBBECK, 1978).

Neben den Tag-Nacht- und den jahreszeitlichen Schwankungen gibt es andere Bioperiodizitäten, die HALBERG (1977) aufgrund ihrer unterschiedlichen Periodenlänge exakt definiert hat. HELLBRÜGGE (1967) nennt diese Teilbereiche biologischer Rhythmen auch "circa-metrische Perioden". Tab. 1 gibt Auskunft über die wichtigsten Periodenbereiche.

Als Beispiel für kurze rhythmische Prozesse ($< 0,5$ Stunden), also biologische Rhythmen mit hoher Frequenz, seien hier stellvertretend die Atmung, der Puls und die periodische Aktivität des Herzmuskels angeführt (dokumentiert in Form des EKG). Diese Prozesse laufen im Circasekundenbereich ab.

Frequenzbereich: (mittlere Frequenz)	Periode:
<u>ULTRADIAN:</u>	< 20 Std.
circasemidian	12 $\pm$ 1 Std.
circaduohoran	1,0-2,5 Std.
<u>CIRCADIAN:</u>	20-28 Std.
dian	24 Std.
(niedrige Frequenz)	
<u>INFRADIAN:</u>	> 28 Std.
circaduodian	2 $\pm$ 0,5 Tage
circaseptan	7 $\pm$ 2 Tage
circatriseptan (-vigintan)	21 $\pm$ 3 Tage
circatrigintan	30 $\pm$ 5 Tage
circannual	1 Jahr $\pm$ 2 Mon.

Tab. 1: Chronobiologische Frequenz- und Periodenbereiche
(nach HALBERG u. Mitarb., 1977)

Noch kürzere Perioden - im Millisekundenbereich - zeigen sich bei Ableitungen der Hirnaktionsströme, wie dies in Form des EEG registriert wird (HALBERG, 1969; REINBERG u. HALBERG, 1971).

Für ASCHOFF (1966) besteht bei biologischen Rhythmen eine Abhängigkeit der Periodenlänge von der Größe und der Komplexität des biologischen Systems, von dem eine Schwingung ihren Ausgang nimmt. Je kleiner das betreffende biologische System, wie z.B. bei einer Zelle, um so kürzer sind die Periodenlängen biologischer Rhythmen.

Den Beweis, daß endogene Rhythmen genetisch fixiert, also angeboren sind und nicht etwa erlernt werden müssen, konnte ASCHOFF schon 1960 an Versuchen mit Nagern liefern. Bei unter konstanten Umweltbedingungen lebenden Mäusen wurden noch in 5. Filiargeneration eine Aktivitätsperiodik mit annähernd gleichbleibender Amplitude und Periodenlänge nachgewiesen.

2.3. STATISTISCHE VERFAHREN IN DER CHRONOBIOLOGIE

Ergebnisse vieler Studien über biologische Rhythmen sind vielfach nur deskriptiver Natur, wenn man sich darauf beschränkt, Zeitreihenanalysen in Form von Stabdiagrammen oder Chronogrammen darzustellen. Die Zeitstruktur wird dann im chronobiologischen Sinne nur makroskopisch beurteilt. Gerade die Chronobiologie ist aber auf statistische Methoden angewiesen, die eine weitergehende sogenannte mikroskopische Analyse ermöglichen (HALBERG, 1969).

Hierbei wird mit Hilfe von statistischen Schätz- und Testverfahren die ursprüngliche Datenvielfalt auf objektive Kenngrößen, wie z.B. Mesor, Amplitude und Akrophase, reduziert und damit eine quantitative Auflösung der zeitlichen Charakteristika von biologischen Datenreihen betrieben. Eine auf der linearen Regressionsanalyse basierende Anpassung einer Cosinusfunktion mit bekannter Periode an die Daten, der sogenannte Single-Cosinor, entwickelte sich bald zu einer Art Standardverfahren in der Chronobiologie (ARBOGAST, 1984; BINGHAM u. Mitarb., 1982).

Der verfügbaren Zeitreihe in einer Probe wird mittels Gaußscher Methode der kleinsten Quadrate Funktionen angepaßt, die äquivalent der folgenden sind:

$$Y(x_j) = M + A \cos(\omega t_j + \phi)$$

(HALBERG u. Mitarb., 1966; ARBOGAST, 1984; REINBERG u. SMOLENSKY; 1984).

In dieser Funktion bedeutet:

t_j = Zeit; M = Mesor (Niveau) einer Rhythmik; A = Amplitude (die Hälfte der Differenz zwischen Maximal- und Minimalwert einer Rhythmik); ϕ = Akrophase (positive Amplitude bzw. zeitliche Lage des Maximums einer Rhythmik); ω = Winkelfrequenz ($\omega = \frac{2\pi}{T}$), wobei T = Periode (Dauer eines vollständigen Zyklus bei rhythmischer Variation), $\frac{1}{T}$ = Frequenz (Häufigkeit des Auftretens eines Ereignisses, speziell der Akrophase eines Rhythmus bezogen auf einen Zeitraum).

2.3.1. DIE ZEITREIHENPROBE IM ALLGEMEINEN

Um aussagekräftige Ergebnisse bei chronobiologischen Untersuchungen erzielen zu können, sind gewisse Anforderungen an den Versuchsaufbau geknüpft:

Δt : Zeitintervall zwischen den Einzelbeobachtungen (Messungen), T: die mit Daten belegte Zeitspanne der Untersuchung und Nos: Anzahl der Beobachtungen während der Zeitspanne T.

Je nach der zugrundeliegenden Periode der Rhythmik (ob circadian, circannual oder andere Periodizitäten) gibt es zwischen Δt , T und Nos bestimmte Abhängigkeiten, die es gilt, wenn möglich einzuhalten bzw. anzustreben. REINBERG und SMOLENSKY (1984) fordern aus biologischen und statistischen Gründen für circadiane Rhythmen: $\Delta t \leq 4$ Stunden, für $T \leq 24$ Stunden und für $Nos \leq 36$.

Will man diesen Anforderungen an die Zeitreihen (mit entsprechendem Δt , T und Nos für eine circadiane Untersuchung) gerecht werden, ergeben sich zwei Möglichkeiten. Einmal gibt es die Möglichkeit einer longitudinalen Probe; d.h. man beobachtet 1 Individuum über 6 Tage. Zum anderen werden in einer transversalen Probe 6 Probanden über 24 Stunden beobachtet (HALBERG u. Mitarb., 1966; STAMM, 1966; REINBERG u. SMOLENSKY, 1984).

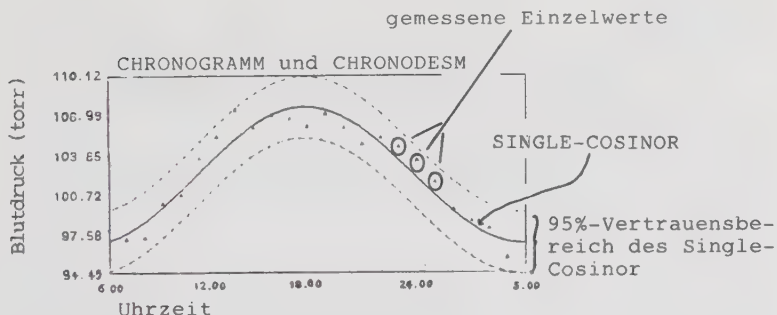
2.3.2. DER SINGLE-COSINOR (Beispiel)

Im folgenden soll kurz auf die graphische Darstellung und Berechnung einer Untersuchung mit Hilfe der Single-Cosinor-Methode eingegangen werden. Dazu wurden die Einzelwerte aus einer Veröffentlichung von ASHKAR (1979) über Aortenblutdruck des Hundes verwendet (Tab. 6a u.b.).

Die Ausarbeitung des Computer-Programms 'Single-Cosinor' dargestellt in Form einer Graphik wurde von dem Biomathe-matiker B. ARBOGAST aus dem Institut für Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin der Universität München durchgeführt. Dieses Programm stellte er dankenswerterweise für die Unter-suchung zur Verfügung.

Neben der eigentlichen Cosinor-Methode wurden von ihm zusätzliche Testverfahren zur Absicherung der korrekten Anwendung der statistischen Methode in das Programm aufgenommen (Abb. 1a-d).

Abb. 1 a: Ausschnitt aus der Cosinor-Graphik mit Chronogramm und Chronodesm

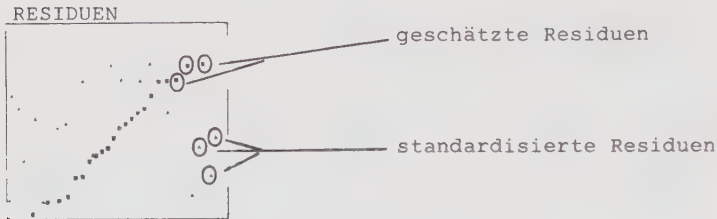


Chronogramm: Dieses gibt ersten Aufschluß über die zeitliche Struktur einer biologischen Variablen. Es ist die graphische Darstellung der gemessenen Einzelwerte gegen die Zeit. Vertrauensbereich: Man versteht darunter den Bereich eines Parameter-Raumes, innerhalb dessen die "wahren Parameter" mit einer vorab festgelegten Wahrscheinlichkeit liegen. In diesem Beispiel ist die Wahrscheinlichkeit mit 95% festgelegt. Chronodesm: Dieses zeigt die Konstruktion von Toleranzbändern um die Cosinorkurve.

Mit Hilfe eines sogenannten "Rankit-Plots" wird die Normalverteilungs-Annahme überprüft. Hierbei werden die geschätzten Residuen der Größe nach geordnet (y-Achse) und gegen ihre Erwartungswerte unter der Normalverteilungs-Annahme (x-Achse) graphisch dargestellt. Falls keine ernststen Abweichungen von der Normalität vorliegen, zeigt die Punkteanordnung (der Graph) eine gerade Linie.

Eine graphische Darstellung der standardisierten Residuen erlaubt es, Abweichungen von der Annahme gleicher Residuen-Varianzen aufzuzeigen; der "Residuen-Plot" zeigt im Normalfall, wenn der Stichprobenumfang groß genug ist, eine homogene Punktwolke.

Abb. 1b: Ausschnitt aus der Cosinor-Graphik mit der Darstellung der Residuen



Residuen: Es sind die Abweichungen der gemessenen Daten von einem mathematischen Modell.

Abb. 1c: Ausschnitt aus der Cosinor-Graphik mit den berechneten "objektiven Kenngrößen"

DATA	%R	MESOR	SE	%P	AMPLITUDE	AKROPHASE
24	93.2	102.29	.469	0	5.40(4.57, 6.24)	-107.6(-96.6,-116.5)

Data: Anzahl der für den Single-Cosinor verwendeten Daten pro Zeit (Messung von 6 bis 5 Uhr des darauffolgenden Tages mit Δt 1 Stunde; verwendete Daten 24)

%R: Dieser Wert gibt den Prozentsatz, der durch das mathematische Modell erklärten Variation; d.h. in diesem Fall lassen sich die einzelnen Meßwerte des Blutdruckes mit einer Wahrscheinlichkeit von 93,2% mit dem Single-Cosinor erklären.

Mesor: 24-Stunden-Mittelwert (mittlerer Aortenblutdruck bei den untersuchten Hunden: 102 torr/Stunde in 24 Stunden).

SE: Standard-Fehler

des Mesors

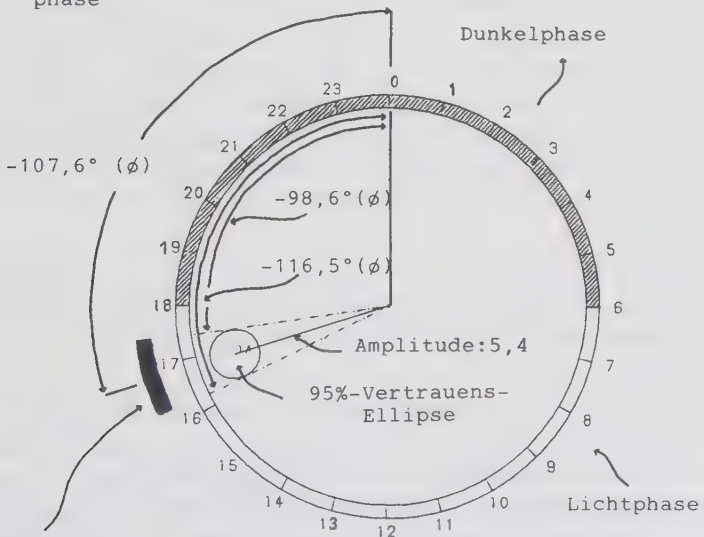
$$SD = \frac{\sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2}}{n-1}$$

$$SE = \frac{SD}{\sqrt{n}}$$

SD= einfache Standardabweichung; SE= Standard-Fehler

%P: Der "p-Wert" ist das minimale Signifikanzniveau, bei dem die Null-Hypothese in einem statistischen Test gerade noch abgelehnt wird. In unserem Beispiel %P: 0,0, d.h. hochsignifikant ($0,001 \geq P$) bei dem vorgegebenen Vertrauensbereich von 95%. Amplitude: Sie ist die Hälfte der Differenz zwischen Maximal- und Minimalwert der berechneten Rhythmik (5,4) mit deren Schwankungen im vorgegebenen Vertrauensbereich von 95% (4,57-6,25). Akrophase: Die zeitliche Lage des Maximums der Rhythmik wird ausgedrückt in Grad (-107,6) mit den entsprechenden Schwankungen (-98,6 bis -116,5). Allgemein ausgedrückt entsprechen 360° 24 Stunden bzw. 15° 1 Stunde.

Abb. 1d: Ausschnitt aus der Cosinor-Graphik mit der Darstellung der Amplitude und der dazugehörigen Akrophase



Vertrauensintervall für die Akrophase (ϕ): 16 Uhr 15 bis 17 Uhr 30; Akrophase: gegen 17 Uhr. Wenn die eingezeichnete Vertrauens-Ellipse den Cosinor-Pol nicht überlagert, kann eine Rhythmik für statistisch gesichert angesehen werden (ARBOGAST, 1984).

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1. AUSWERTUNG DER LITERATUR MIT DEM SINGLE-COSINOR

3.1.1. MATERIAL UND METHODEN

Der erste Schritt in dieser Arbeit war es, die in der Literatur angegebenen Informationen über biologische Rhythmen des Hundes sinnvoll zu ordnen und für die Zeitreihenanalyse (Single-Cosinor) soweit wie möglich aufzuarbeiten.

70 verschiedene Veröffentlichungen aus einschlägiger Literatur über circadiane, ultradiane und infradiane biologische Rhythmen des Hundes fanden dabei Berücksichtigung. Es wurde Wert darauf gelegt, Einzelheiten des jeweiligen Versuchsaufbaues herauszuarbeiten und in Form von Tabellen transparent darzustellen. Folgende Gesichtspunkte sind für chronobiologische Fragestellungen von Bedeutung. In den Tabellen ist unter a festgehalten:

UNTERSUCHTER PARAMETER

Hier wird die Einheit und die Nachweismethode genannt. Dies ist besonders bei Arbeiten von Interesse, bei denen gleiche Substanzen untersucht werden. Bei der Bestimmung von Plasma-Kortisol z.B. gibt es verschiedene Methoden, wie Fluorometrie, Protein-Bindungs-Reaktion und Radioimmunassay. Diese Methoden lassen z.T. eine ausreichende Spezifität vermissen; insbesondere das fluorometrische Nachweisverfahren, bei dem mehrere Steroide erfaßt werden (SCHWARZ-PORSCHKE u. Mitarb., 1976).

PROBANDEN

Neben der Anzahl der verwendeten Tiere ist es von Bedeutung das Geschlecht der Hunde zu kennen. Viele biologische Rhythmen zeigen geschlechtsspezifische Unterschiede (v. MAYERSBACH, 1978). Gerade bei der Spezies Hund gibt es erhebliche Rassenunterschiede. Dies macht es mitunter problematisch einzelne Arbeiten vorbehaltlos miteinander zu vergleichen. Wichtig ist weiter das Alter der Tiere zu kennen: Untersuchungen mit zu jungen Hunden können das Ergebnis verfälschen (KANNO, 1978). Das Gewicht wurde in der Tabelle auch festgehalten.

LICHT-DUNKEL-WECHSEL

Bei Tieren wird gerade das Licht als der Zeitgeber schlechthin betrachtet. So werden je nach Lichtprogramm rhythmische Lebensfunktionen unterschiedlich beeinflusst; klassisches Beispiel ist der Tagesgang des Kortisols bei Ratten (REINBERG u. SMOLENSKY, 1984). Die Angabe in der Tabelle erfolgt in der Ortszeit und/oder auf 24 Stunden bezogen. Beispiel: L (Lichtzeit) 06:00-18:00, D (Dunkelzeit) 18:00-06:00 bzw. L 12:D 12. D.h. in diesem Versuch war die Lichtzeit von 6 Uhr früh bis 18 Uhr abends, die Dunkelzeit von 18 Uhr abends bis 6 Uhr früh - die Tiere waren im Wechsel 12 Stunden Licht und 12 Stunden Dunkelheit ausgesetzt.

HALTUNG, ERNÄHRUNG, OPERATION

Hier wird auf die Haltungsbedingungen der Tiere eingegangen. Die Fütterungs- und Temperaturperiodizität als weiterer möglicher Zeitgeber muß genannt werden (ASCHOFF, 1955). Angaben über den Versuchsraum werden ebenfalls festgehalten. Versuchstiere müssen an Laborbedingungen gewöhnt werden, sonst besteht die Gefahr bei der Untersuchung von biologischen Rhythmen, die Ergebnisse falsch zu interpretieren (REINBERG u. SMOLENSKY, 1984). Wichtig ist auch die Eingewöhnungszeit nach chirurgischen Eingriffen. Wurde an den Hunden eine Operation durchgeführt oder wurden die Tiere mit Medikamenten behandelt, wird dies in der Tabelle kurz geschildert. Gerade Medikamente können einen endogenen Rhythmus verändern oder sogar aufheben (REINBERG u. SMOLENSKY, 1984).

PROBENGEWINNUNG

Art: z.B. bei der Blutentnahme mit Katheder oder durch Punktion. Ort z.B. V. jugularis oder V. cephalica antebrachii

In den Tabellen b wird folgendes festgehalten:

Δt

Hier erfolgt die Angabe der Zeitintervalle zwischen den Einzelbeobachtungen (Messungen) während des gesamten Untersuchungszeitraumes. So bedeutet z.B. Δt :2 Std. - Probenahme alle 2 Stunden oder Δt :4 Std. - Probenahme alle 4 Stunden.

T

Damit meint man die mit Meßwerten belegte Zeitspanne einer Untersuchung. So ist es sinnvoll, daß der Untersuchungszeitraum für einen Circadian-Rhythmus 24 Stunden beträgt; für einen circannualen Rhythmus 1 Jahr.

NOS

Darunter versteht man die Anzahl der Beobachtungen während der Zeitspanne T.

ERGEBNIS

Wurden die Meßwerte aus den verschiedenen Untersuchungen mit dem Single-Cosinor auf Periodizität untersucht, so wurde das Ergebnis dieser Berechnung in der Tabelle notiert: Amplitude, Mesor und Standard-Fehler (SE) des Mesors. Das Ergebnis anderer Veröffentlichungen wurde kurz in Worten skizziert.

REFERENZ

Hier werden die Namen der Autoren der einzelnen Veröffentlichungen genannt.

Für die Anwendung der Single-Cosinor-Methode kamen nur solche Einzelwerte von Zeitreihen aus Veröffentlichungen in Frage, die den in 2.3.1 genannten Anforderungen (Δt , T, Nos) im großen und ganzen entsprachen.

Konnten die Meßwerte nicht direkt aus Tabellen übernommen werden, wurden graphische Darstellungen zur Auswertung herangezogen. Durch eine phototechnische Vergrößerung der Diagramme konnten die Werte ohne Schwierigkeit erfaßt werden. Waren in den Untersuchungen die Ergebnisse mehrerer Tiere einzeln dargestellt, so wurde das arithmetische Mittel zur Auswertung herangezogen.

Alle Einzelwerte aus den Untersuchungen wurden mit einem in der Medizin üblichen Vertrauensbereich von 95% beurteilt (HALBERG u. Mitarb., 1966; REINBERG u. SMOLENSKY, 1984); lag das Signifikanzniveau nur knapp unter 95%, wurden die Meßwerte mit 90% berechnet.

Die jeweils berechneten Akrophasen für die einzelnen Parameter wurden in eine sogenannte Akrophasentafel übertragen. In dieser Art der Darstellung kann die circadiane bzw. circannuala Zeitstruktur des Hundes anschaulich gemacht werden.

Neben der zeichnerischen Darstellung der berechneten Akrophasen in Form der Akrophasentafel finden sich in einer gesonderten Tabelle die P-Werte zu dem jeweiligen Parameter.

Um die Amplitudengröße der verschiedenen Parameter besser vergleichen zu können, wurde außerdem die prozentuale Schwankung der Amplitude um den Mesor errechnet und diese Werte in einer weiteren Spalte in der Akrophasentafel aufgelistet (%-Ampl.). Als Beispiel einer solchen Berechnung soll die Untersuchung von ASHKAR (1979) über den Aortenblutdruck des Hundes dienen:

$$\frac{\text{Amplitude}}{\text{Mesor}} \times 100 = \% \text{ Schwankung der Amplitude um den Mesor}$$

$$\frac{5,4}{102,2} \times 100 = 5,2\%$$

Jede Veröffentlichung, deren Meßwerte mit dem Single-Cosinor auf Periodizität untersucht wurde, ist in den Tabellen mit einem Stern (*) gekennzeichnet. Ist in dieser Arbeit als Beispiel eine Berechnung in Form einer Cosinor-Graphik abgebildet, so ist dies in den Tabellen mit zwei Sternen (* *) dokumentiert.

3.1.2. ERGEBNISSE

3.1.2.1. CIRCADIAN-RHYTHMEN

Nach Meinung von MOORE-EDE u. Mitarb. (1983) kann man heute soweit gehen und sagen, daß es wohl keine Variable bei einem Lebewesen gibt, bei der sich nicht eine circadiane Variation nachweisen ließe.

Seitdem man sich wissenschaftlich mit der Untersuchung von biologischen Rhythmen beschäftigt, ist die Zahl der Veröffentlichungen über Circadian-Rhythmen so stark angewachsen, daß sie kaum mehr überschaubar ist. Zusammenfassende Darstellungen (verschiedenste Spezies) finden sich bei: ASCHOFF (1965), BÜNNING (1977), CLOUDSLEY-THOMPSON (1980), CONROY u. MILLS (1970), HALBERG (1969), HELLBRÜGGE (1965), MENZEL (1962), RENSING (1973) und REINBERG u. SMOLENZKY (1984).

Die Abb. 2 zeigt die Akrophasentafel für Circadian-Rhythmen des Hundes. Aus 21 Veröffentlichungen wurden dazu die Einzelwerte von 37 verschiedenen physiologischen Funktionen beim Hund ausgewählt und mit dem Single-Cosinor statistisch analysiert.

Die Tab. 2-13 geben Auskunft über die wichtigsten Einzelheiten der in den Untersuchungen durchgeführten Versuche.

4 Abbildungen der Cosinor-Graphik sollen als Beispiel verdeutlichen, wie die Einzelwerte aus der Literatur aufgearbeitet wurden:

Abb. 3: Serum-Melatonin (SÄÄF u. Mitarb., 1980),

Abb. 4: Plasma-Kortikoide (ARCANGELI u. Mitarb., 1973),

Abb. 5: Plasma-Insulin (VANHELDER u. Mitarb., 1980) und

Abb. 6: Mikrofilarien (GRIEVE u. LAURIA, 1983).

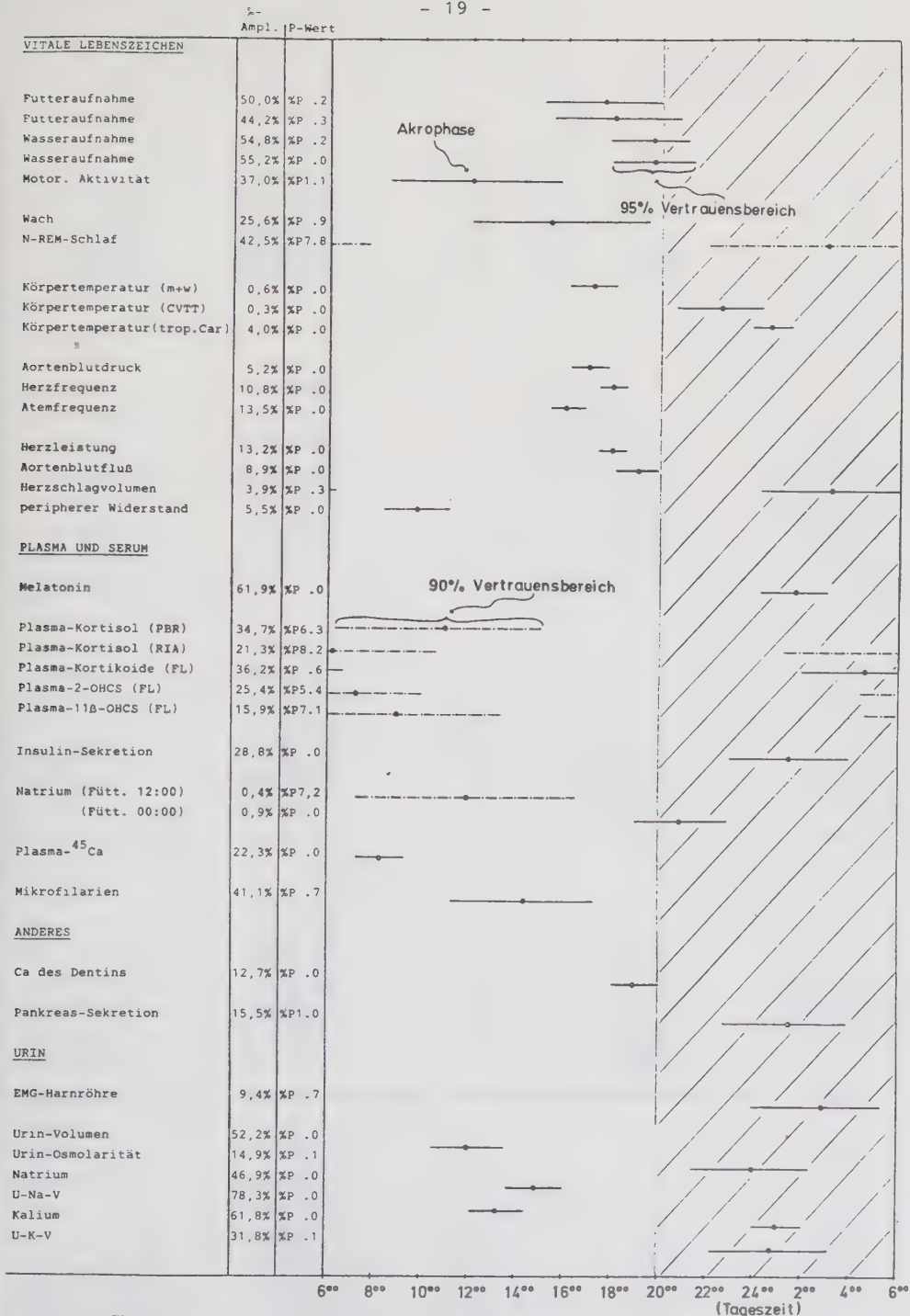


Abb. 2: Akrophasentafel für circadiane Rhythmen beim Hund
(Statistische Analyse verschiedener physiologischer
Funktionen mit dem Single-Cosinor - Angaben aus der Literatur)

Tab. 2a: Circadiane Rhythmen beim Hund (Literatur)

UNTERSUCHTER PARAMETER (Parameter, Dimension, Substanz, Einheits-, Nachweis-methode)	a) Wasseraufnahme * (g/Std.) b) Futtermaufnahme * (g/Std.) c) Motor. Aktivität * (min./Std.)	n=3 (♂) Mischl., 25 kg, 6 Jahre Mischl., 23 kg, 4 Jahre Beagle, 14 kg 2 Jahre	a) Wasseraufnahme (g/Std.) b) Futtermaufnahme (g/Std.)	Bewegungsaktivität
PROBANDEN (Anzahl, Geschlecht, Rasse, Alter, Gewicht)	n=4 (♂) Mischl., 25,0 kg Mischl., 23,0 kg Beagle, 15,0 kg Mischl., 13,5 kg		n=1 (♂) Mischling erwachsen 28 kg	n=20 (10 ♂, 10 ♀) Beagle 14,8 Mon. (13-19 Mon.) 12,7 kg (8,5-15,5 kg)
LICHT-DUNKEL-WECHSEL (Ortszeit, bezogen auf 24 Std.)	L 06:00-22:00 D 22:00-06:00 (L 16:D 8)	L 06:00-22:00 D 22:00-06:00 (L 16:D 8)	natürl. Licht.	künstliches Licht, ge- steuert wie natürliches Licht
HALTUNG, ERNÄHRUNG, OPERATION (Fütterung, Versuchsraum, Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Eingewöhnungszeit, evtl. Operation, Medikamente)	lange Eingewöhnungszeit an Labor- u. Versuchsbedingungen (2 Monate) Einzelraum 26 m ² , Fütter u. Wasser ad lib.	Einzelbox, 30 m ² , Temp. 22°C (20-24°C), Eingewöhnungszeit 2 Mon., Füttergranulat u. Wasser ad lib.	Einzelraum, 26 m ² , Wasser u. Futter ad. lib.	Einzelbox, Temp.: 15°C konst., Fütterung 1x tägl. (13:00-13:30), Eingewöhnung 1x tägl. (0:00-0:30), Wasser ad lib., Gewöhnung an den Weikraum: 10-15 Std.
PROBENGEMINNUNG (Art, Ort)	-	-	-	permanente Messung mit Hilfe einer Licht- schranke

Tab. 2b: Circadiane Rhythmen beim Hund (Literatur)

A t				
T	permanent (auf 1 Std. ge- mittelt)	permanent (auf 1 Std. ge- mittelt)	permanent (auf 1 Std. ge- mittelt)	15 min. (Beginn 00:00 bis 06:00 des darauf- folgenden Tages)
T	24 Std. 25 x an nicht konsek- utiven Tagen (Gesamt- untersuchungszeitraum: 45 Tage)	24 Std. 25 x an nicht konsek- utiven Tagen (Gesamt- untersuchungszeitraum: 45 Tage)	24 Std. 23 x an konsekutiven Tagen	24 Std.
Nos	36	36	36	36
ERGEBNIS	a) Amplitude 17,74 Mesor 32,40 SE 4,29 b) Amplitude 10,11 Mesor 20,21 SE 3,51 c) Amplitude 3,23 Mesor 8,72 SE 1,41	a) Amplitude 20,00 Mesor 36,21 SE 5,52 b) Amplitude 8,12 Mesor 18,37 SE 3,00	a) 3 Picks 15:00-16:00 20:00-21:00 22:00-23:00 b) 4 Picks 10:00-11:00 20:00-21:00 23:00-24:00 01:00-02:00 deutlich sich wieder- holendes Verhaltens- muster	deutliches Ansteigen der motor. Aktivität gegen 04:00-05:55 mit Picks gegen 07:00, 09:00 und 13:00, danach langsamer Abfall bis 22:00
REFERENZ	OZON u. Mitarb. (1983)	ARDISSON u. Mitarb. (1981)	ARDISSON u. Mitarb. (1975)	GANZ u. Mitarb. (1980)

Tab. 3a: Circadiane Rhythmen beim Hund (Literatur)

UNTERSUCHTER PARAMETER (Parameter, Dimension, Substanz, Einheit, Nachweismethode)	Aktivität (Photographie)	Aktivität	a) Aktivität b) Wasseraufnahme (ml/Std.)	Wasseraufnahme (ml/Std.)
PROBANDEN (Anzahl, Geschlecht, Rasse, Alter, Gewicht)	n=32 Beagle 8-9 Mon., 7,3-12,4 kg	ausgewachsene Mischlinge	n=6 Mischl. erwachsen 10,4-20,7 kg	n=4 (q) Kelpiä. (austral. SH) 25-29 Mon., 17,2-20,5 kg
LICHT-DUNKEL-WECHSEL (Ortszeit, bezogen auf 24 Std.)	L 08:00-19:30 D 19:30-08:00 (L 11:5:D 12,5)	L 07:00-19:00 D 19:00-07:00 (L 12:D 12)	natürl. Licht (Juni-Oktober)	k. Angaben
HALTUNG, ERNÄHRUNG, OPERATION (Fütterung, Versuchsraum, Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Eingewöhnungszeit, evtl. Operation, Medikamente)	Standardisierte Einzelboxen, Abmess.: a) 30x30x30 inch b) 90x30x30 inch, Wechsel der Boxen im cross- over-Versuch, Reinigung 1x tägl., Futter u. Wasser 1x täglich	isolierte Einzelbox 1-2x tägl. Zugang des Personals zu unregel- mäßigen Zeiten	Tiere leben z.T. schon seit Jahren im Labor, Einzelbox, Temp. 18-22°C, 40-75% Luftfeuchtigkeit, Füllen der Wasserbehäl- ter um 08:45, Futter 17:00	Einzelbox (1,5x0,9x0,9m) in einem großen Raum, Temp.: 22-25°C, rel. Luftfeuchtigkeit, seit dem Weipenalter an ver- suchsbedingungen gewöhnt, Futter 1x tägl. (10:00), Wasser 2x tägl. (10:00 u. 15:00)
PROBENGEWINNUNG (Art, Ort)	-	-	-	-

Tab. 3b: Circadiane Rhythmen beim Hund (Literatur)

Δt	60 sec. (8,5 Std./Tag, 11:00-19:30)	k. Angaben	permanente Registrierung	permanente Registrierung
T	24 Std. über 13 Wochen	24 Std. (Beobachtungszeit- raum: 4-12 Mon.)	24 Std. (40 Tage)	50 getrennte 24 Std.- Perioden (insgesamt 80 Tage)
Nos	-	-	36	36
ERGEBNIS	Tiere verbringen: 53-66% d. Zeit schlafend u. liegend, 25-40% stehend; größte Aktivität, wenn Be- treuer tritt, Größe der Box hat keinen Einfluß auf die Aktivität	lange Periode der Aktivität während d. Lichtphase, dazwischen bis 2 Std. völlige Ruhe unregelmäßig verteilt über 24 Std.	a) kleiner Pick 08:00-09:00, deutl. Pick 13:00-18:00, b) kleiner Pick 08:00, kleiner Pick 11:00-12:00, deutl. Pick 15:00-18:00	größte Wasseraufnahme 4 Std. nach Fütterung (10:00), mittlere Menge von d. Gruppe aufgenommenes Wasser: 10:00-15:00 79 ml/Std., 15:00-10:00 33 ml/Std.
REFERENZ	HITE u. Mitarb. (1977)	HAWKING (1971)	O'CONNOR u. POTTS (1969)	ENGLISH u. FILIPPICH (1981)

Tab. 4a: Circadiane Rhythmen beim Hund (Literatur)

UNTERSUCHTER PARAMETER (Parameter, Dimension, Substanz, Einheit, Nachweis-methode)	PROBANDEN (Anzahl, Geschlecht, Rasse, Alter, Gewicht)	HALTUNG, ERNÄHRUNG, OPERATION (Fütterung, Versuchsraum, Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Eingewöhnungszeit, evtl. Operation, Medikamente)	Wach- u. Schlafverhalten (EEG, ENG, EOG)	Wach- u. Schlafverhalten (EEG, ENG, EOG)	Wach- u. Schlafverhalten (EEG, ENG, EOG)
a) Wach * (30 sec.-Epics/ 30 min.) b) NREM-Schlaf * (30 sec.-Epics/ 30 min.)	n=5 erwachsen	Isolierter Versuchsraum, regelmäßige Fütterung, 2 Wo. Eingewöhnungszeit für alle Hunde	n=10 (♂) 7 Mischlinge 3 Beagle 10-15 kg	n=10 (♂) 7 Mischlinge 3 Beagle	n=6 (3 ♂, 3 ♀) Pointer, 2-4 Jahre, 19,74 ± 4,5 kg
L 06:00-22:00 D 22:00-06:00 (L 16:D 8)	L 06:00-18:00 D 18:00-06:00 (L 12:D 12)		L 06:00-18:00 D 18:00-06:00 (L 12:D 12)	L 06:00-18:00 D 19:00-07:00 (L 12:D 12) z.f. natürl. Licht	L 07:00-19:00 D 19:00-07:00 (L 12:D 12) z.f. natürl. Licht
			4 Wo. Eingewöhnungszeit, Op.: Implantation von Elektroden; Versuchsbeginn 3 Wo. p.op.; Mess.: Versuchstox (70x70x70 cm) in schall- isolierter Raum (150x225x 180 cm), Temp.: 23±1°C, Luftfeuchtigkeit 50±10%, Futter (09:00-09:30) u. Wasser ad lib.; Eingewöhnungszeit unter Versuchsbedingungen	Versuchsbedingungen wie im Versuch von TAKAHASHI u. Mitarb. (1981)	Einzelbox (3x1,3x2m), Temp.: 20°C, Op.: Implantation von Elektroden, Futter 108:00, Wasser ad. lib., 48 Std. vor Beginn d. Mess. wurden die Tiere an die Aufzeichnungsgeräte angepflichtet
Mess. von EEG, ENG, EOG, EOG mit Hilfe von Haut- elektroden	Mess. von EEG, ENG, EOG	Mess. von EEG, ENG, EOG	Mess. von EEG, ENG, EOG	Mess. von EEG, ENG, EOG	Mess. von EEG, ENG, EOG

Tab. 4b: Circadiane Rhythmen beim Hund (Literatur)

Δ t	30 sec.-Epochs (auf 30 min. gemittelt)	1 min.-Epochs	1 min.-Epochs	1 min. (auf 1 Std. gemittelt; Beginn 09:00)
T	48 Std.	28 Std.	24 Std. 4 x an konsekutiven Tagen	24 Std.
Nos	36	36	36	36
ERGEBNIS	a) Amplitude 10,79 Mesor 42,12 SE 4,72 b) Amplitude 6,18 Mesor 14,50 SE 3,10	alle Tiere zeigen poly- phasisches Schlafverhalten, Schlaf wird oft von Wach- perioden (1 Std.) unter- brochen, Gesamtschlafzeit ist zwischen 22:00-01:00 größer als zwischen 07:00- 10:00	deutlich ausgebildetes circadianes Schlafver- halten, Schlafstadien/ 24 Std.: Wach 52,7% leichter Schlaf 20,7% Delta-Schlaf 14,4% REM-Schlaf 12,1% Schlaf-Maximum: 2.Hälfte d. Dunkelzeit, Schlaf-Minimum: 1.Hälfte d. Lichtzeit	Schlafneigung zwischen 13:00-05:00, Schlafmaxi- mum von 21:00-04:00, Schlafstadien/24 Std.: Wach (liehaft) 44% Wach (träge) 21% 'Delta-Schlaf' 23% REM-Schlaf 12%
REFERENZ	COPELY u. Mitarb. (1976)	TAKAHASHI u. Mitarb. (1981)	TAKAHASHI u. Mitarb. (1978)	LUCAS u. Mitarb. (1977)

Tab. 5a: Circadiane Rhythmen beim Hund (Literatur)

UNTERSUCHTER PARAMETER (Parameter, Dimension, Substanz, Einheit, Nachweisethode)	Körpertemperatur (°C) a) männl. Tiere * 10 Mon. b) weibl. Tiere * 10 Mon.	Körpertemperatur beim Sticker-Sarkom (°C)* (CVT = Canine veneral transmissible tumor)	Körpertemperatur eines tropischen Carnivors (°C): Kinkajou *
PROBANDEN (Anzahl, Geschlecht, Rasse, Alter, Gewicht)	n=25 (14 ♀, 11 ♂) Mischl., 5 bis 300 Tage	n=5 1 Jahr	n=2 (♂ u. ♀)
LICHT-DUNKEL-WECHSEL (Ortszeit, bezogen auf 24 Std.)	k. Angaben	k. Angaben	natürliches Licht
HALTUNG, ERNÄHRUNG, OPERATION (Fütterung, Versuchsraum, Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Eingewöhnungszeit, evtl. Operation, Medikamente)	Hündinnen wurden während der Gravidität unter konstanter Raumtemperatur (22± 2°C) gehalten	2 Tiere im fortgeschrittenen Stadium der Krankheit (Kachexie)	zusammen in einem geräumigen Drahtkäfig gehalten; Lufttemperatur: 25± 2°C, relative Luftfeuchtigkeit: 70± 10%, Nahrung: Hühner, Früchte; Wasser ad lib.
PROBENGINNUNG (Art, Ort)	k. Angaben	k. Angaben	Thermofühler rektal

Tab. 5b: Circadiane Rhythmen beim Hund (Literatur)

A t			
	1 Std.	1 Std.	1 Std.
T	24 Std. Messungen jeden 5. Tag; vom 5.-300. Tag post partum	24 Std.	24 Std.
Nos	24	24	24 (156 Einzelbeobachtungen)
ERGEBNIS	a) Amplitude 0,25 Mesor 38,29 SE 0,03 b) Amplitude 0,23 Mesor 38,31 SE 0,03	Amplitude 0,12 Mesor 38,62 SE 0,02	Amplitude 1,48 Mesor 36,99 SE 0,21
REFERENZ	KANNO (1978)	KANNO u. NAMIKAWA (1982)	MÜLLER u. KÜTZER (1977)

Tab. 6a: Circadiane Rhythmen beim Hund (Literatur)

UNTERSUCHTER PARAMETER
(Parameter, Dimension,
Substanz, Einheit,
Nachweisethode)

- a) Aortenblutdruck *
(torr)
- b) Herzfrequenz *
(pro min.)
- c) Atemfrequenz *
(pro min.)
- d) Herzleistung *
(torr x l/ min.)
- e) Aortenblutdruck *
(l/ min.)
- f) Herzschlagvolumen *
(ml/ Schlag)
- g) Peripherer Widerstand *
(Au)

PROBANDEN
(Anzahl, Geschlecht, Rasse,
Alter, Gewicht)

n=8 (q u, ♂)
Mischl.
8-17 kg (ø 12 kg)

LICHT-DUNKEL-WECHSEL
(Ortszeit,
bezogen auf 24 Std.)

L 06:00-18:00
D 18:00-06:00
(L 12:D 12)

HALTUNG, ERNÄHRUNG, OPERATION
(Fütterung, Versuchsraum,
Temperatur, Luftfeuchtigkeit,
Eingewöhnungszeit,
evtl. Operation, Medikamente)

2 Wochen Akklimatisierung,
Operation: chronische Implantation von verschiedenen Meßsensoren;
Versuchsraum: geschallgedämmter Raum,
konstante Temperatur: 20± 1°C;
3 Wochen p.op.- Messungen am Einzeltier im Versuchsraum,
Nasser ad lib., bilanziertes Futter

PROBENGEWINNUNG
(Art, Ort)

versch. Meßsensoren

Tab. 6b: Circadiane Rhythmen beim Hund (Literatur)

Δt

1 min. pro 15 min.
(gemittelt auf 1 Std.; Beginn: 06:00)

T

24 Std.
3x an konsekutiven Tagen

Nos

36

ERGEBNIS

a)	Amplitude	5,40
	Mesor	102,28
	SE	0,49
b)	Amplitude	8,38
	Mesor	76,92
	SE	0,67
c)	Amplitude	1,48
	Mesor	10,90
	SE	0,15
d)	Amplitude	29,06
	Mesor	218,79
	SE	2,00
e)	Amplitude	0,19
	Mesor	2,13
	SE	0,02
f)	Amplitude	1,12
	Mesor	28,21
	SE	0,42
g)	Amplitude	0,22
	Mesor	3,96
	SE	0,04

REFERENZ

ASHKAR (1979)

Tab. 7a: Circadiane Rhythmen beim Hund (Literatur)

UNTERSUCHTER PARAMETER (Parameter, Dimension, Substanz, Einheit, Nachweis-methode)	LH (ng/ml, Radio-Immun- Assay)	STH (ng/ml, Radio-Immun- Assay)	ADH (pg/ml, Radio-Immun- Assay)	Melatonin * * (fmol/l)	Aldosteron (pg/ml, Radio-Immun- Assay)
PROBANDEN (Anzahl, Geschlecht, Rasse, Alter, Gewicht)	n=3 (d) Mischlinge erwachsen 21-27 kg	n=10 (d) 7 Mischlinge 3 Beagle 10-15 kg	n=4 (q) erwachsen, Mischlinge, 18-20 kg	in d. gesamten Untersuchung: n=5 (q), 10, 4-11, 7 kg; für die Circadiane U. wurde 1 Tier verwendet	n=2 (q) erwachsen Mischlinge 18-20 kg
LICHT-DUNKEL-MECHSEL (Ortszeit, bezogen auf 24 Std.)	L 07:00-19:00 D 19:00-07:00 (L 12:D 12)	L 06:00-18:00 D 18:00-06:00 (L 12:D 12)	L 07:00-19:00 D 19:00-07:00 (L 12:D 12)	k. Angaben	L 07:00-19:00 D 19:00-07:00 (L 12:D 12)
HALTUNG, ERNÄHRUNG, OPERATION (Fütterung, Versuchsraum, Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Eingewöhnungszeit, evtl. Operation, Medikamente)	Einzelkäfig, Futter u. Wasser ad lib., Op.: Jugularkatheter, Versuchsbeginn: 7 Tage p.op.	Op.: Jugularkatheter, sonst der gleiche Versuchsaufbau wie beim Wach- u. Schlafverhalten (bei den selben Autoren)	Einzelbox, 2 Wo. Eingewöhnungs- zeit, Diät, Versuchs- ablauf unter 'progr. Dehydratation', d.h.: Wasser ad lib. bis vor Versuchsbe- ginn-während d. Ver- suchs kein Zugang zum Wasser	Tiere fasteten 1 Nacht vor Beginn d. Unter- suchung, Wasser ad lib.	gleiche Versuchs- bedingungen wie bei ADH (selben Autoren)
PROBENGWINNUNG (Art, Ort)	Jugularkatheter	Jugularkatheter (1 ml pro Probe)	Venenkatheter (Gliedermaße)	k. Angaben	Venenkatheter (Gliedermaße)

Tab. 7b: Circadiane Rhythmen beim Hund (Literatur)

Δ t	20 min.	30 min.	10-15 min. (Beginn 08:00)	2 Std. (Mess. von 14:00 u. 04:00 fehlen)	10-30 min.
T	12 bzw. 24 Std. a) 12 Std., Δ t 20 min. 07:00-19:00, 3 Wochen später b) 12 Std., Δ t 20 min. 19:00-07:00	24 Std.	24 Std.	24 Std.	24 Std.
Nos	* 36	* 36	* 36	11	* 36
ERGEBNIS	kein circadianer Rhythmus; episodische Hormon- sekretion; nach LH-Pick folgt ca. 50 min. später ein Testosteron- Pick	unter normal. Bedin- gungen: kein Circadian- Rhythmus; keine Korrelation zum Schlafverhalten erkennbar; bei Schlafentzug: sek- signifikanter Sek- retionspick in d. ersten Std. der Erholungsphase	rel. konst. Plasma- gehalt an ADH; keine circadiane Rhythmik; nachts etwas höherer ADH-Gehalt im Plasma (Problem: ADH- Konzentration liegt an der Nachweis- grenze)	Amplitude 9,43 Mesor 15,22 SE 1,46	circadiane Rhythmik deutet sich an; sonst k. Angaben
REFERENZ	DE PALATIS u. Mitarb. (1978)	TAKAHASHI u. Mitarb. (1981)	GORDON u. LAVIE (1984)	SNAP u. Mitarb. (1980)	GORDON u. LAVIE (1984)

Tab. 8a: Circadiane Rhythmen beim Hund (Literatur)

UNTERSUCHTER PARAMETER (Parameter, Dimension, Substanz, Einheit, Nachweismethode)	Plasma-Kortisol (ng/100ml, * Radio-Immun- Assay)	Plasma-Kortisol (ng/100ml, * Radio-Immun- Assay)	Plasma-Kortisol (ng/100ml, * Protein-Bindungs- reaktion)	Plasma-Kortisol (ng/ml, * Protein-Bindungs- Reaktion)	Plasma-Kortikoid (ng/100ml, * fluorometrisch)	Plasma-2-OHCS (ng/100ml, * fluorometrisch)	Plasma-11- β -OICS (ng/100ml, * fluorometrisch)
PROBANDEN (Anzahl, Geschlecht, Rasse, Alter, Gewicht)	n=2 (♀) erwachsen Mischlinge 18-20 kg	n=8 (3 ♂, 5 ♀) Mischlinge 14,5-21,0 kg	n=10 (♂) 7 Mischlinge erwachsen 3 Beagle 13-18 Mon.	n=6 (3 ♂ 3 anstr. ♀), Mischlinge 20-30 kg	n=12 (5 ♂, 7 ♀) Mischlinge 14-20 kg	n=11 (6 ♀, 5 ♂) erwachsene Tiere	in d. ges. Unter- suchung: n=46, 17 Adulte u. 29 Jung- tiere (32 ♀, 14 ♂), 1-12 Jahre, 6,5- 45,0 kg; für die circadiane U. wurden 8 Tiere ver- wendet
LICHT-DUNKEL-WECHSEL (Ortszeit, bezogen auf 24 Std.)	L 07:00-19:00 D 19:00-07:00 (L 12:D 12)	L 06:00-20:00 D 20:00-06:00 (L 14:D 10)	L 06:00-18:00 D 18:00-06:00 L 12:D 12)	(L 12:D 12)	L 06:00-21:00 D 21:00-06:00 (L 15:D 9)	L 06:00-21:00 D 21:00-06:00 (L 15:D 9)	k. Angaben
HAUTUNG, ERNÄHRUNG, OPERATION (Fütterung, Versuchsaum, Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Eingewöhnungszzeit, evtl. Operation, Medikamente)	gleiche Versuchsbe- dingungen wie bei d. u. Autoron (selben Autoren)	k. Angaben	gleiche Versuchsbe- dingungen wie bei Wach- u. Schlafverhalten und STH (selben Autoren)	3 Wochen Einge- wöhnungszeit, 7 Tage vor Versuchsbeginn Einzelbox	Fütter u. Wasser ad lib., Eingewö- hnungszeit war gegeben	Fütter u. Wasser ad lib.	k. Angaben
PROBENGWINNUNG (Art, Ort)	Venenkatheter (Gleitnadel)	Venenpunktion	Jugularkatheter	Venenpunktion (V. cephalica, V. jugularis)	k. Angaben	Venenpunktion (V. saphena parva)	k. Angaben

Tab. 8b: Circadiane Rhythmen beim Hund (Literatur)

Δ t	3 Std.			4 Std.			3 Std.			4 Std.			3 Std.		
	10-30 min. (Beginn 08:00)	2 Std. (1 Std.), 4 Tiere gerade Uhrzeit, 4 Tiere ungerade Uhrzeit	30 min.	3 Std. (Beginn 08:00)	4 Std. (Mess. 04:00 u. 08:00 fehlen)	4 Std. (Mess. 04:00 fehlt)	3 Std. (Beginn 08:00)	4 Std. (Mess. 04:00 u. 08:00 fehlen)	4 Std. (Mess. 04:00 fehlt)	3 Std. (Beginn 17:00)					
T	24 Std.	24 Std.	24 Std.	24 Std. 3x an nichtkon- sekutiven Tagen	24 Std.	24 Std.	24 Std. 3x an nichtkon- sekutiven Tagen	24 Std.	24 Std.	24 Std.					
Nos	36	12 (24)	36	8 (24)	6	5	8								
ERGEBNIS	Kein circadianer Rhythmus feststellbar	Amplitude 14,00 Mesor 2,35 SE	Mesor des Plasma-Kortisols ist in d. Wach- periode größer als in d. Schlaf- periode-kein circadianer Rhythmus nach- weisbar	Amplitude 4,02 Mesor 18,86 SE 1,95	Amplitude 3,06 Mesor 8,43 SE 0,83	Amplitude 2,36 Mesor 9,50 SE 0,74	Amplitude 0,68 Mesor 4,27 SE 0,31								
REFERENZ	GORDON u. LAVIE (1984)	INABA u. Mitarb. (1983)	TAKAHASHI u. Mitarb. (1981)	JOHNSTON u. MATHER (1978)	ARCANGELI u. Mitarb. (1973)	DIGIESI u. Mitarb. (1972)	RIJNBEEK u. Mitarb. (1968)								

Tab. 9a: Circadiane Rhythmen beim Hund (Literatur)

UNTERSUCHTER PARAMETER (Parameter, Dimension, Substanz, Einheit, Nachweismethode)	17-Hydroxy- kortikosteroid (µg/ min., unter Anästhesie)	Plasma-Kortisol (µg/100 ml, Protein-Bindungs- Reaktion)	Plasma- Kortikosteroid (ng/ml, Protein- Bindungs- Reaktion)	Plasma-Kortisol (µg/100 ml, fluorometrisch)	Plasma- Kortikosteroid (µg/100 ml, fluorometrisch)	Testosteron (ng/ml, Radio-Immun- Assay)
PROBANDEN (Anzahl, Geschlecht, Rasse, Alter, Gewicht)	n=7 (♂) Mischlinge erwachsen 14-20 kg	n=3 (♀, anöstr.) SH-Mischl., 20,5 kg, 3,5 Jahre SH-Mischl., 19,0 kg, 3,5 Jahre Airedale-T., 24,0 kg, 2,0 kg	n=6 (3 ♀, 3 ♂) Greyhound 10 Monate	n=15 Mischlinge	n=10 (3 ♂, 7 ♀) Mischlinge 1-5 Jahre 11,4-25,0 kg	n=3 (♂) Mischlinge erwachsen 21-27 kg
LICHT-DUNKEL-WECHSEL (Ortszeit, bezogen auf 24 Std.)	L 07:00-19:00 D 19:00-7:00 (L 12:D 12)	k. Angaben	k. Angaben	k. Angaben	k. Angaben	L 07:30-9:30 D 19:30-07:30 (L 12:D 12)
HAUTUNG, ERNÄHRUNG, OPERATION (Fütterung, Versuchsaum, Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Eingewöhnungszeit, evtl. Operation, Medikamente)	Eingewöhnungszeit ca. 1 Monat an d. Lichtprogramm: Qp.: Kanüle in eine v. supra- renalis; über Katheter (v. femo- ralis) Pentobarbi- tallösung in 1000 IE/5 Std. u. Dextrose-Inf. (5%)	alle gemeinsam in einem Versuchsaum	k. Angaben	k. Angaben	Einzelkäfige, Putter 1x tägl. am Nachmittag. Eingewöhnungszeit gegeben	Einzelkäfig, Qp.: Jugularkatheter, Versuchesaum 7 Tage P. Qp.: Putter u. Wasser ad lib.
PROBENGWINNUNG (Art, Ort)	Katheter v. suprarenalis (5-6ml/ 90 min.)	Venepunktion (v. cephalica, v. asphena)	Venepunktion (v. cephalica)	Venepunktion (v. cephalica)	Venepunktion (v. cephalica)	Jugularkatheter

Tab. 9b: Circadiane Rhythmen beim Hund (Literatur)

Art	Zeitpunkt				Literatur
	90 min.	1 Std. (09:00, 21:00)	8 Std. (08:00, 15:00, 24:00)	10:00, 17:00, 27:00	
T	48 Std.	24 Std.	24 Std. 3x an konsekutiven Tagen	24 Std.	24 Std.
Nest	36	13	3	3	9
ERGEBNIS	deutl. circadiane u. ultradiane Variation sonst k. Angaben	keine diurnale Rhythmik feststellbar	diurnale Tendenz 08:00 (18,9) 15:00 (18,5) 24:00 (16,6)	diurnale Tendenz 10:00 (18,75) 17:00 (18,25) 22:00 (15,50)	keine diurnale Rhythmik feststellbar
REFERENZ	GALICHICH u. Mitarb. (1964)	SCHWARZ-PORSCHKE u. Mitarb. (1976)	RICHKIND u. EDQVIST (1973)	CAMPBELL u. WATTS (1973)	BRENZNOCK u. Mc QUEEN (1969)
					kein circadianer Rhythmus feststellbar; episodische Hämorrhagien; nach LH-Pick folgt ca. 50 min. später ein Testosteron-Pick
					DE PALATIS u. Mitarb. (1978)

Tab. 10a: Circadiane Rhythmen beim Hund (Literatur)

UNTERSUCHTER PARAMETER (Parameter, Dimension, Substanz, Einheit, Nachweis-methode)	Insulinsekretion (μ U/ml, * Immunreaktive Insulinaktivität)	Gastrin (Radio-Immun- Assay)	Natrium * (oral, Plasma-photo- metrie) a) Fütterung: 12:00 b) Fütterung: 00:00	Plasma-45 Ca (dpm/ml) *	Mikrofilarien * (pro ml x 10 ³)
PROBANDEN (Anzahl, Geschlecht, Rasse, Alter, Gewicht)	n=3 (♂) Jungtiere 13-16 kg	n=4 Mischlinge	für a) n=11 für b) n=10	in d. gesamten Unter- suchung: n=15 6 Wo., Labrador Re- triever, für circadiane U. wurden 5 Tiere ver- wendet	n=1
LICHT-DUNKEL-WECHSEL (Ortszeit, bezogen auf 24 Std.)	L 08:00-21:00 D 21:00-08:00 (L 13:D 11)	k. Angaben	natürl. Licht (?) (D 21:00-06:00)	L 06:00-18:00 D 18:00-06:00 (L 12:D 12)	L 07:00-19:00 D 19:00-07:00 (L 12:D 12)
HALTUNG, ERNÄHRUNG, OPERATION (Fütterung, Versuchsraum, Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Eingewöhnungszeit, evtl. Operation, Medikamente)	Op.: Portalvenen- katheter, Versuchs- beginn 2 Wo. p.op., Fütterung 1x tägl. (18:00)	während des Versuchs waren die Tiere in nichternem Zustand, Wasser ad lib. bis 1 Tag vor Versuchs- beginn	Fertigfütter, zwischen Versuch a u. b 4 Tage Gewöh- nung an geänderte Fütterungszeiten	Tiere erhielten mehrere Inj. von Ca 45 über 6 Wo., insges.: 0,2 mCi Ca 45/Tier) Versuchsbeginn 4 Mo. nach Erde d. Inj.; Einzelbox, Temp.: 22°F Fütterung 1x tägl. (08:00), Wasser ad lib.	Einzelbox, kontroll. Raumtemp. u. Luftfeuchtigkeit, Futter 1x tägl., Wasser ad lib.
PROBENGEWINNUNG (Art, Ort)	Portalvenen- katheter	k. Angaben	Venenpunktion (V. cephalica antebr., V. saphena parva), Fütterung nach Blutentnahme	Venenpunktion (V. jugularis)	Venenpunktion

Tab. 10b: Circadiane Rhythmen beim Hund (Literatur)

Δ t	15 min.	2 Std.	3 Std. (Beginn 09:00)	3 Std. (Beginn 08:00; Mess. 03:00 fehlt)	4 Std. (Beginn 24:00)
T	24 Std.	24 Std. 3x an nichtkon- sekutiven Tagen	72 Std.	24 Std.	48 Std.
Nos	36	-	24	8	12
ERGEBNIS	Amplitude 11,58 Mesor 40,19 SE 3,19 ebenfalls gemessene Blutglukose blieb während d. 24 Std. rel. konst. (100-120 mg/ml)	devtl. Circadian- Rhythmik 3 Pikes/24 Std., sonst k. Angaben	a) Amplitude 0,63 Mesor 147,27 SE 0,38 b) Amplitude 1,42 Mesor 147,95 SE 0,43 ebenfalls untersuch- tes Kalium u. Calcium zeigen weder circa- dianen Rhythmus, noch eine Beziehung zum Fütterungszeitpunkt	Amplitude 61,51 Mesor 275,63 SE 10,59	Amplitude 36,17 Mesor 87,92 SE 13,72
REFERENZ	VANHELDER u. Mitarb. (1980)	SAIK u. Mitarb. (1977)	WEERS (1964)	WONG u. KLEIN (1984)	GRIEVE u. LAURIA (1983)

Tab. 11a: Circadiane Rhythmen beim Hund (Literatur)

UNTERSUCHTER PARAMETER (Parameter, Dimension, Substanz, Einheit, Nachweismethode)	Eosinophile Leukozyten (Zellen/cu mm, Zählkammer)	Mineralisation d. Dentins * (Mikrophotographie im UV-Licht)	Exokrine Pankreassekretion (In ml) *
PROBANDEN (Anzahl, Geschlecht, Rasse, Alter, Gewicht)	n=14 (10 ♂, 4 ♀) 11,-23,1 kg	n=9 (5 ♂, 4 ♀) 2-6 Mon.	n=4 (♂) SH-Mischlinge 20 kg
LICHT-DUNKEL-WECHSEL (Ortszeit, bezogen auf 24 Std.)	k. Angaben	L 07:00-19:00 D 19:00-07:00 (L 12:D 12)	k. Angaben
HALTUNG, ERNÄHRUNG, OPERATION (Fütterung, Versuchsraum, Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Eingewöhnungszeit, evtl. Operation, Medikamente)	Einzelbox, Futter 1x täglich, Wasser ad lib., Tiere waren 1 Wo. vor Versuchsbeginn frei von Parasitenbefall	Einzelbox, Raumtemp.: 15-18°C, Eingewöhnungszeit 1 Wo., dabei Inj. eines Plasmaexpanders - danach Inj. von Pyridoxin- methyl-tetrazyklin in best. Zeitintervallen	3 Wo. vor Operation ent- wässert, gepulst, Op. evtl. durch Pankreasfistel. Ernährung parenteral über Cavakatheter, Wasser ad lib., Versuchsbeginn 2 Wo. p.op.
PROBLEMGEWINNUNG (Art, Ort)	venöses Blut	nach Exaktion d. Incisivi u. Canini, Mikroschnitte im Be- reich d. Cemento-enail-Ver- bindung u. Vermessung d. Fluoreszenzbänder im UV-Licht	Pankreasfistel
	k. Angaben		

Tab. 11b: Circadiane Rhythmen beim Hund (Literatur)

A t	90 min. (Beginn 05:00)		08:15, 10:30, 12:45, 15:00, 17:15		01:00, 04:00, 07:00, 10:00, 13:00, 16:00, 20:00, 22:00		3 Std. (erste Entnahme 21:00)	
T	424 Std. 05:00-11:00		24 Std. 2 Tage geöffnete Augen, 2 Tage 'Gipskappe', 2 Tage geöffnete Augen		24 Std.		24 Std.	
Nos	5		5		10		8	
ERGEBNIS	deutl. Abfall d. eosinophilen Leukozyten (bei 11 von 14 Hunden), vergleicht man d. Blutprobe von 06:30 mit d. von 09:30 - große inter- individuelle Schwankungen		deutl. diurnale Schwankungen: Abfall d. eosinophilen Leuko- zyten vormittags, danach An- stieg nachmittags u. abends; ohne Licht (Gipskappe) Umkehr des Rhythmus		'Mineralisationsschübe' d. Dentins unterliegen einem 24-Std.-Rhythmus		Amplitude 14, 73 Mesor 94, 63 SE 5, 23	
REFERENZ	HALBERG u. Mitarb. (1953)		APPEL u. HANSEN (1952)		A. u. C. MIANI (1971)		WALDE u. Mitarb. (1978)	

Tab. 12a: Circadiane Rhythmen beim Hund (Literatur)

UNTERSUCHTER PARAMETER (Parameter, Dimension, Substanz, Einheit, Nachweisethode)	Elektronenogramm der Harnröhre (Entladungsabstände in sec.) *	a) Urin-Osmolarität * (mosm/kg) b) Urin-Volumen * (ml/10 min.) c) Urin-Na * (mEq/l) d) Urin-K * (mEq/l) e) Urin-Kalium-Ausscheidung (U _K V) * (mEq/10 min.) f) Urin-Natrium-Ausscheidung (U _{Na} V) * (mEq/10 min.)	'Urin-Zyklus'
PROBANDEN (Anzahl, Geschlecht, Rasse, Alter, Gewicht)	n=6 Mischlinge	n=6 (g) erwachsene Mischlinge	ausgewachsene Mischlinge
LICHT-DÄNKEL-WECHSEL (Ortszeit, bezogen auf 24 Std.)	k. Angaben	L 07:00-19:00 D 19:00-07:00 (L 12:D 12)	L 07:00-19:00 D 19:00-07:00 (L 12:D 12)
HALTUNG, ERNÄHRUNG, OPERATION (Fütterung, Versuchsraum, Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Einzelgehege, Lichtverhältnisse, erdl. Operation, Medikamente)	Einzelbox, von außen einsehbar - Sicht von innen nach außen nicht möglich; Op.: chronische Implantation von Elektroden; Versuchsbeginn 1 Woche p.op., Wasser ad lib.	Einzelbox, 2 Wochen Eingewöhnungszeit, Diät, Versuchsablauf unter 'progressiver Dehydratation', d.h. Wasser ad lib. bis vor Versuchsbeginn, dann keinen Zugang zu Wasser mehr	Isolierte Einzelbox, 1-2x täglich Zugang des Personals zu unregelmäßigen Zeiten
PROBENGEWINNUNG (Art, Ort)	Elektroden	Blasenkatether	k. Angaben

Tab. 12b: Circadiane Rhythmen beim Hund (Literatur)

Δ t	permanent (auf 1 Std. gemittelt)	10 min. (auf 1 Std. gemittelt)	k. Angaben
T	24 Std. (1 Woche Pause, dann nochmals 24 Std.)	24 Std.	* 24 Std. Beobachtungszeitraum 4-12 Mon.
kos	* 36	24	-
ERGONOMIS	Amplitude 0,58 Mesor 6,16 SE 0,20	a) Amplitude 172,95 Mesor 1157,87 SE 58,06 b) Amplitude 1,06 Mesor 2,03 SE 0,23 c) Amplitude 52,35 Mesor 111,42 SE 9,30 d) Amplitude 43,60 Mesor 70,52 SE 6,29 e) Amplitude 204,64 Mesor 261,04 SE 38,97	in der Nacht wird mehr Wasser, Natrium, Kalium und Chlorid ausgeschieden - sonst k. Angaben
REFERENZ	UEHMASU u. Mitarb. (1977)	GORDON u. LAVIE (1982)	HANKING (1971)

Tab. 13a: Circadiane Rhythmen beim Hund (Literatur)

UNTERSUCHTER PARAMETER (Parameter, Dimension, Substanz, Einheit, Nachweisermethode)	17-Ketogene Steroide 17-Kortikosteroide Harnvolumen spezifisches Gewicht des Harns	a) Urin-Fluß (ml/min.) b) Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) (ml/min.) c) Urin-Natrium-Ausscheidung ($\text{U}_{\text{Na}} \text{ V}$) ($\mu\text{eq/min.}$) d) Urin-Calcium-Ausscheidung ($\text{U}_{\text{Ca}} \text{ V}$) ($\mu\text{g/min.}$) e) Urin-Magnesium-Ausscheidung ($\text{U}_{\text{Mg}} \text{ V}$) ($\mu\text{g/min.}$) f) Urin-Phosphat-Ausscheidung ($\text{U}_{\text{P}} \text{ V}$) ($\mu\text{g/min.}$) g) Urin-Kalium-Ausscheidung ($\text{U}_{\text{K}} \text{ V}$) ($\mu\text{g/min.}$)
PROBANDEN (Anzahl, Geschlecht, Rasse, Alter, Gewicht)	verschiedene Hunderassen, sonst k. Angaben	in der gesamten Untersuchung: $n=14$ (φ) Mischlinge, erwachsen, 16-22 kg für die diurnale Untersuchung wurden davon 8 Tiere verwendet
LICHT-DUNKEL-WECHSEL (Ortszeit, bezogen auf 24 Std.)	(natürliches Licht ?)	k. Angaben
HALTUNG, ERNÄHRUNG, OPERATION (Fütterung, Versuchsaum, Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Eingewöhnungszeit, evtl. Operation, Medikamente)	zur Kontrolle von Mitternachteinflüssen wurden Schwankungen des Luftdrucks, der relativen Luftfeuchtigkeit und der Umgebungstemperatur während der Untersuchung mitregistriert	die Tiere wurden darauf konditioniert, längere Zeit ruhig auf einem Tisch zu liegen; 2 Wochen vor Versuchsbeginn Diät (08.00-09.00); am Versuchstag wurde beides abgesetzt; für GFR: Kreatinin-Infusion über einen Venenkatheter (15 g/l - 0,4 ml/min.)
PROBLEMGEWINNUNG (Art, Ort)	k. Angaben	Blasenkatheter, Venenkatheter an einer Gliedmaße

Tab. 13b: Circadiane Rhythmen beim Hund (Literatur)

At

4 Einzelharnportionen:
morgens,
mittags,
abends,
nachts

Urinprobe 1 Std.
(08:00-21:00)
Blutprobe 1 Std.
(jeweils zur halben Zeit der Urinprobe)

T

*24 Std.
7x an konsekutiven Tagen

*24 Std.

Nos

ERGEBNIS

bei den untersuchten Tieren konnte kein bestimmter Tag-Nacht-Rhythmus festgestellt werden;
ein gleichsinniger Verlauf von Temperaturkurve und 17-Ketosteroid sowie von Luftdruck und Kortikoidausscheidung deutete sich an

deutliche diurnale Schwankungen der gemessenen Parameter (Maxima):

- a) 10:00-12:00
- b) 09:00-12:00 (deutlicher Pick)
- c) 12:00-13:00 (deutlicher Pick)
- d) 09:00-11:00 (deutlicher Pick)
- e) 09:00-11:00
- f) 13:00-17:00 (deutlicher Pick)
- g) 11:00-12:00 (geringe Variation)

REFERENZ

HEIDERMANNS u. KIRCHNER-KÜHN
(1962)

HAFTENBOWER u. Mitarb.
(1974)

Abb. 3: Cosinor-Graphik (circadian) für:
S E R U M - M E L A T O N I N (nmol/l) - Hund
Untersuchung von: SÄÄF u. Mitarb.(1980)

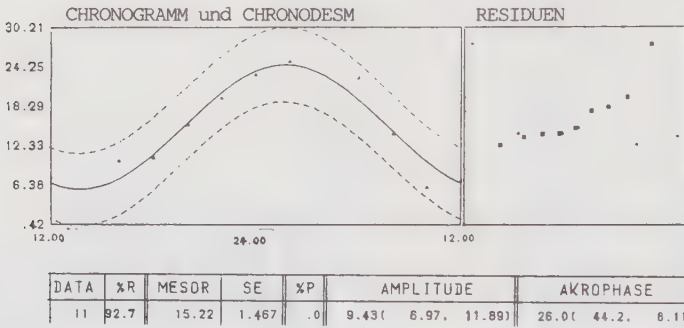


Abb. 4: Cosinor-Graphik (circadian) für:
P L A S M A - K O R T I K O I D E (µg/100ml) - Hund
Untersuchung von: ARCANGELI u. Mitarb.(1973)

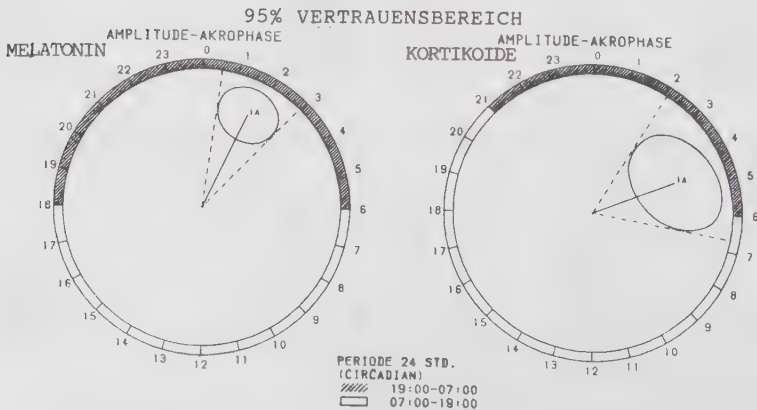
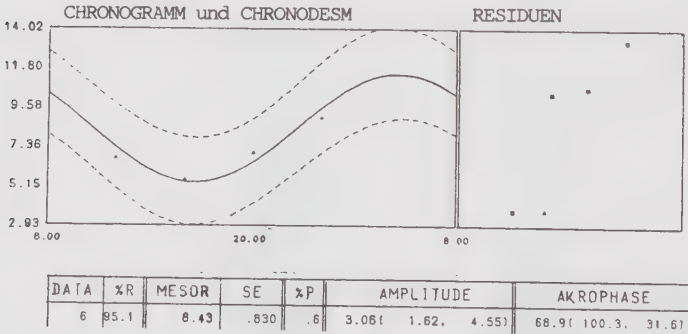
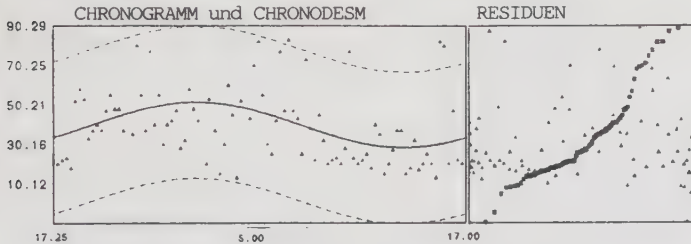
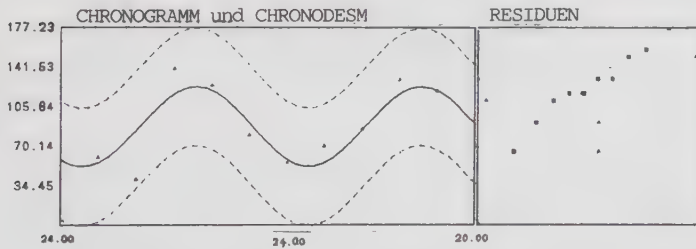


Abb. 5: Cosinor-Graphik (circadian) für:
P L A S M A - I N S U L I N ($\mu\text{U/ml}$) - Hund
Untersuchung von: VANHELDER u. Mitarb.(1980)



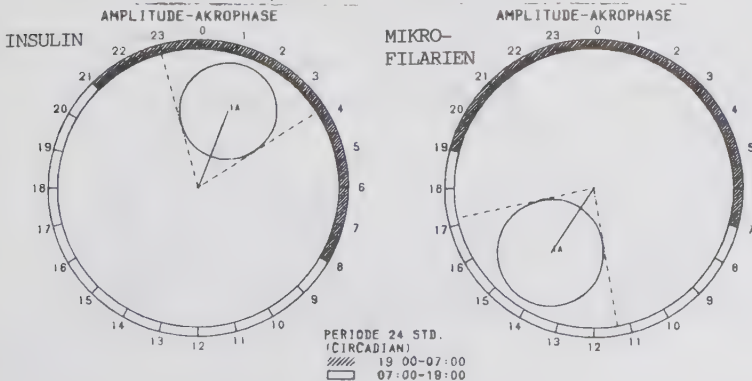
DATA	%R	MESOR	SE	%P	AMPLITUDE	AKROPHASE
96	15.9	40.19	3.872	.0	11.58 (4.73, 18.39)	20.9 (57.2, -15.4)

Abb. 6: Cosinor-Graphik (circadian) für:
M I K R O F I L A R I E N ($\text{MF/ml} \cdot 10^3$) - Hund
Untersuchung von: GRIEVE und LAURIA (1983)



DATA	%R	MESOR	SE	%P	AMPLITUDE	AKROPHASE
12	56.4	87.92	13.722	.7	36.17 (11.18, 60.99)	-146.1 (-102.3, -189.8)

95% VERTRAUENSBEREICH



3.1.2.2. CIRCADIAN-RHYTHMEN UND ERNÄHRUNG

Forscht man in der Chronobiologie, so darf der Gesichtspunkt der Ernährung nicht außer acht gelassen werden. Physiologische Fragestellungen berühren auch immer Ernährungsgewohnheiten, Metabolisierung von Nährstoffen und Energiehaushalt des Organismus.

REINBERG (1974) faßte die Bedeutung der Nährstoffaufnahme für die Circadianstruktur des Körpers in vier Kernsätzen zusammen:

1. Bei spontaner Nahrungsaufnahme treten circadiane, ultradiane, circannuale und andere Rhythmen auf.
2. In einer auch längeren Fastenperiode persistieren die meisten Circadian-Rhythmen. Dies ist bekannt als sogenanntes "Chossat-Phänomen".
3. Der Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme kann unter bestimmten Voraussetzungen ein wichtiger Zeitgeber für einige Circadian-Rhythmen sein.
4. Bioperiodische Schwankungen im Nährstoffmetabolismus sind Zeichen der Funktion des Zeitpunktes der Nahrungsaufnahme.

5 verschiedene Arbeiten aus der Literatur, die sich beim Hund mit dem 24-Stunden-Rhythmus und der Ernährung, insbesondere mit dem Zeitpunkt der Fütterung und der Metabolisierung von Nährstoffen beschäftigen, sind in den Tab. 14 und 15 aufgeführt.

Aus diesen Veröffentlichungen wurden 7 Parameter mit dem Single-Cosinor untersucht. Die Abb. 7 zeigt die berechneten Akrophasen der einzelnen physiologischen Größen in Abhängigkeit zum Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme.

Stellvertretend für die durchgeführten Berechnungen ist in Form der Cosinor-Graphik in:

Abb. 8, die Arbeit von GORIYA u. Mitarb. (1981): Aminosäuremetabolismus am Beispiel von Serin und in

Abb. 9, die Arbeit von ATOBE u. Mitarb. (1978): Messungen der elektrischen Potentiale der glatten Muskulatur des Hundemagens dargestellt.

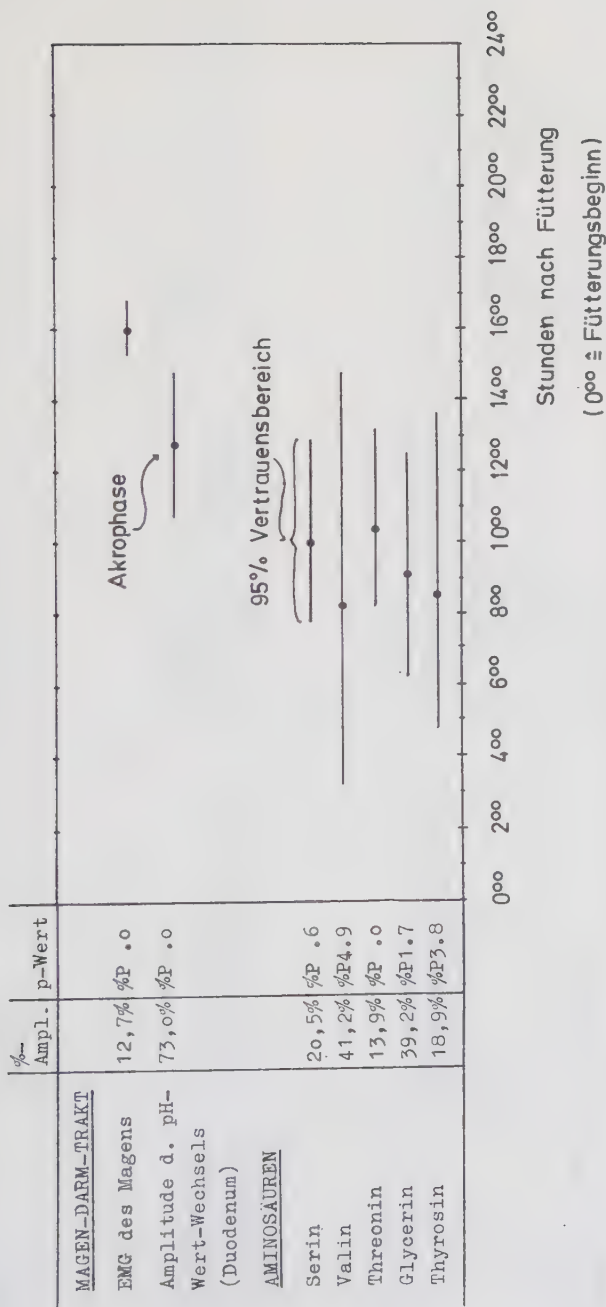


Abb. 7: Akrophasentafel für circadiane Rhythmen, die in Abhängigkeit zum Zeitpunkt der Fütterung stehen - Hund (Statistische Analyse verschiedener Parameter mit dem Single-Cosinor; Angaben aus Veröffentlichungen von: ATOBE u. Mitarb., 1978; ITOH u. Mitarb., 1980; GORIYA u. Mitarb., 1981).

Tab. 14a: Circadian-Rhythmus und Ernährung - Hund (Literatur)

UNTERSUCHTER PARAMETER (Parameter, Dimension, Substanz, Einheit, Nachweisethode)	Elektrische Potentiale der glatten Muskulatur des Magens * *	Magentemperatur (°C)	Magenmotorik
PROBANDEN (Anzahl, Geschlecht, Rasse, Alter, Gewicht)	n=8 Mischlinge 8-17 kg	n=9 Mischlinge erwachsen	n=4 Mischlinge erwachsen
LICHT-DUNKEL-WECHSEL (Ortszeit, bezogen auf 24 Std.)	k. Angaben	Licht-Dunkel-Wechsel entsprechend der Jahreszeiten	k. Angaben
HALTUNG, ERNÄHRUNG, OPERATION (Fütterung, Versuchsraum, Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Beobachtungszeit, evtl. Operation, Medikamente)	Op.: chronische Implantation von Elektroden; Versuchsbeginn 1 Woche p.op.; Futter 1x täglich zur gleichen Uhrzeit	Op.: chronische Implantation eines Thermometers in die Muskelschicht des Magens; feste Nahrung 1x täglich Wasser ad lib., Reaktortemperatur entsprechend der Umgebungs- temperatur	Op.: chronische Implantation von Elektroden im Corpus und Pars pylorica des Magens; Futter 1x täglich (10:00); Trockenfutter/kg eingeweicht in heißem Wasser
PROBENGEWINNUNG (Art, Ort)	Elektroden	Thermofühler	Elektroden

Tab. 14b: Circadian-Rhythmus und Ernährung - Hund (Literatur)

Aut	permanent	permanent	permanent
T	7 Tage	K. Angaben	3 Wochen
ERGEBNIS	mit der Single-Custhor-Methode: deutlicher circadianer Rhythmus des Elektrogramms des Magens in Abhängigkeit vom Fütterungszeitpunkt	deutlicher circadianer Rhythmus der Magentemperatur in Abhängigkeit vom Fütterungszeitpunkt und unabhängig von der Umgebungs-temperatur; Magentemperatur vor dem Essen: 38,07 ± 0,8 °C nach dem Essen: um 1,47 ± 0,59 °C größer, nach 65,7 ± 31,2 min. wird die Temperatur wie vor dem Essen erreicht, danach sinkt d. Temperatur über 11-12 Std.	deutlicher circadianer Rhythmus der Magenmotorik in Abhängigkeit vom Fütterungszeitpunkt (in 3 Phasen): digestive Phase (bis 8 Std. postprandial), Pars pylorica: Kontraktionen mit niedriger Amplitude; Corpus: keine Kontraktionen interdigestive Phase (ab 19-22 Std. postprandial); Pars pylorica und Corpus zeigen Kontraktionen mit hoher Amplitude (14-23 min.), danach größere Pausen (68-109 min.) intermediäre Phase (ab 15 Std. postprandial), Phase zwischen digestiver und interdigestiver Phase
REFERENZ	ATORE u. Mitarb. (1978)	YAMASHITA u. Mitarb. (1978)	ITOH u. Mitarb. (1977)

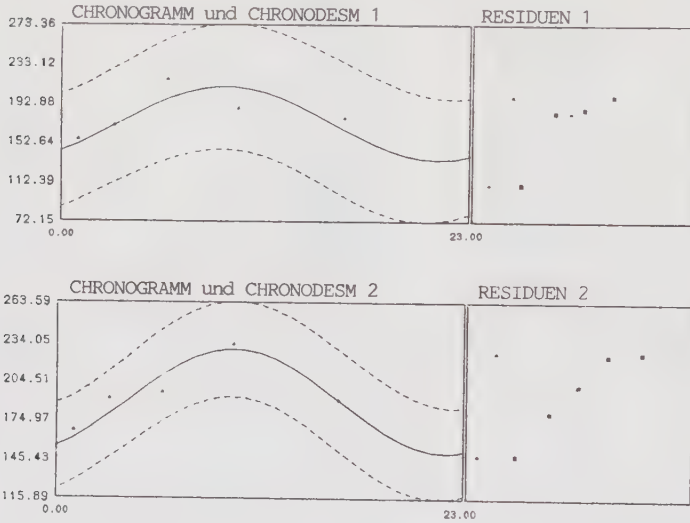
Tab. 15a: Circadian-Rhythmus und Ernährung - Hund (Literatur)

UNTERSUCHTER PARAMETER (Parameter, Dimension, Substanz, Einheit, Nachweisermethode)	pH-Wert-Amplitude * (Duodenum)	Aminosäuren-Metabolismus * * (Arginin, Lysin, Serin, Leucin, Isoleucin, Valin, Threonin, Glycin, Phenylalanin, Ornithin, Taurin, Histidin, Tyrosin)
PROBANDEN (Anzahl, Geschlecht, Rasse, Alter, Gewicht)	n=5 (♂ und ♀) Mischlinge, 10-16 Kg	n=9 Beagle, 2-3 Jahre
LICHT-DUNKEL-WECHSEL (Ortszeit, bezogen auf 24 Std.)	k. Angaben	L 14:D 10
HALTUNG, ERNÄHRUNG, OPERATION (Fütterung, Versuchsraum, Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Eingewöhnungszeit, evtl. Operation, Medikamente)	Op.: Miniatur-pH-Wert-Elektrode, 7-10 fasten 5 Tage p.op., dabei Ringer-Lactat-Infusion (50ml/kg), Wasser ad lib., Futter 1x täglich	Futter 1x täglich (09:00), a) große Diät b) Kleine Diät; diese enthielt bei gleicher Zusammensetzung die Hälfte an Protein, Fett und Kohlehydraten großer Zeitabstand zwischen Versuch a und b
PROBENGEWINNUNG (Art, Ort)	Elektrode	Jugularkatheter

Tab. 15b: Circadian-Rhythmus und Ernährung - Hund (Literatur)

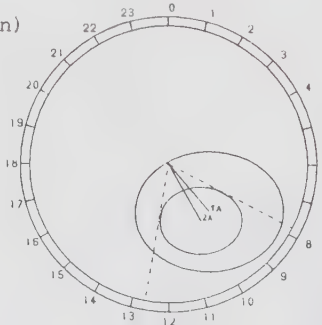
Δ t	permanent (auf 10 min. gemittelt)	0, 1, 3, 6, 10, 16, 23 Std. postprandial
T	7-10 Tage	23 Std.
ERGEBNIS	postprandial intraduodenaler pH-Wert-Wechsel vollzieht sich in 3 Phasen: a) schwach sauer (9,2± 0,43 Std.) pH-Wert: 7,0-4,0 b) stark sauer (5,2± 0,26 Std.) pH-Wert: 8,0-1,0; dann abrupt c) alkalisch pH-Wert: 7,0-8,3 bis zu nächsten Fütterung pH-Wert-Schwankungen stehen in enger Beziehung zu den Phasen der Magenmotorik; mit der Single-Cosinor-Methode: deutlicher Tagesgang der pH-Wert-Amplituden-Schwankung	mit der Single-Cosinor-Methode: Akrophasen bei allen Aminosäuren ca. 5-11 Std. postprandial; signifikant bei: Serin, Valin, Threonin, Glycin, Tyrosin (grobe Diät), kein Unterschied der diurnalen Profile bei verschiedenen Futterzusammensetzungen
REFERENZ	ITOJI u. Mitarb. (1980)	CORIYA u. Mitarb. (1981)

Abb. 8: Cosinor-Graphik (24-Std.-Rhythmus und Ernährung) für:
AMINOSÄUREMETABOLISMUS von SERIN; 1. kleine Diät
(Hund) 2. große Diät
Untersuchung von: GORIYA u. Mitarb.(1981)



E#	DATA	%R	MESOR	SE	XP	AMPLITUDE	AKROPHASE
1	A	7	75.7	172.39	22.126	5.6	37.37 (0.00, 77.62)
2	A	7	92.1	189.03	12.334	.6	38.94 (17.97, 60.34)

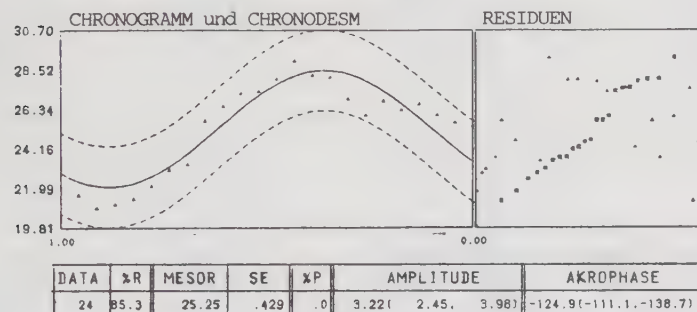
95% VERTRAUENSBEREICH
AMINOSÄURE-
METABOLISMUS (Serin)



PERIODE 24 STD.
CIRCADIAN
00:00 BEGINN
D. FÜTERUNG

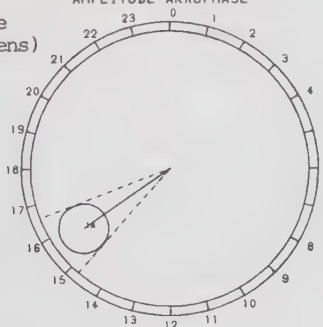
Abb. 9: Cosinor-Graphik (24-Std.-Rhythmus und Ernährung) für:
ELEKTRISCHE POTENTIALE in der glatten Muskulatur
des Hundemagens (Frequenz: Zyklus pro 5 min.)

Untersuchung von : ATOBE u. Mitarb. (1978)



95% VERTRAUENSBEREICH
AMPLITUDE-AKROPHASE

ELEKTRISCHE
POTENTIALE (glatte
Muskulatur d. Magens)



PERIODE 24 STD.
CIRCADIAN
00:00 BEGINN
D. FÜTTERUNG

3.1.2.3. ULTRADIANE RHYTHMEN

Seit der Entdeckung von "Rapid-Eye-Movement" und "Non-Rapid-Eye-Movement"-Zyklen (bestimmte Schlafphasen, bei denen es zu schnellen Augenbewegungen kommt) durch KLEITMAN 1953, sind viele ultradiane Oszillationen physiologischer Parameter beim Menschen entdeckt worden: Urinfluß und Natriumausscheidung (LAVIE, 1980), Magenmotorik (TASSINARI u. Mitarb., 1976), Plasma-Kortikoide (KLEITMAN, 1963) und Herzfrequenz (ORR u. HOFFMAN, 1974).

Über den Hund finden sich in der Literatur eine Reihe von Untersuchungen, die sich mit biologischen Schwingungen hoher Frequenz beschäftigen. Die Tab. 16-18 machen nähere Angaben über die untersuchten Parameter, den Versuchsaufbau und die Ergebnisse.

Tab. 16a: Ultradiane Rhythmen beim Hund (Literatur)

UNTERSUCHTER PARAMETER (Parameter, Dimension, Substanz, Einheit, Nachweisethode)	a) Wasseraufnahme (g/Std.) b) Futeraufnahme (g/Std.)	Wach- u. Schlafverhalten (EEG, EMG, EEG)	a) Art. Blutdruck (mm Hg) b) Herzfrequenz (pro min.)	a) Art. Blutdruck (mm Hg) b) Herzminutenvolumen (l/min.) c) Herzfrequenz (pro min.) d) Periph. Widerstand (U/Std.)
PROBANDEN (Anzahl, Geschlecht, Rasse, Alter, Gewicht)	n=1 (♂) Mischling erwachsen 28 kg	n=6 (3 ♂, 3 ♀) Pointer, 2-4 Jahre, 19,7 ± 4,5 kg	n=9 Beagle	n=7 (♂) 22-32 kg
LICHT-DUNKEL-WECHSEL (Ortszeit, bezogen auf 24 Std.)	L 09:15-15:00 D 15:00-21:00 L 21:00-03:00 D 03:00-09:15 (L 6:D 6)	L 07:00-19:00 D 19:00-07:00 (L 12:D 12) z.T. natürl. Licht	L 07:00-19:00 D 19:00-07:00 (L 12:D 12)	L 06:00-18:00 D 18:00-06:00 (L 12:D 12)
HALTUNG, ERNÄHRUNG, OPERATION (Fütterung, Versuchsraum, Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Eingewöhnungszeit, evtl. Operation, Medikamente)	Einzelraum, 26 m², Temp.: 22 ± 2°C, 60-80% Luft- feuchtigkeit, d. ersten 38 Tage d. Versuchs wurden nicht beur- teilt	Einzelbox (3mx1,3mx2m) Temp.: 20°C. Op.: Implantation von Elektr- oden, Futter (09:00), Wasser ad lib., 48 Std. vor Beginn d. Mess. wurden die Tiere an die Auf- zeichnungsgeräte "angeschlossen"	Op.: Katheter Aorta ab- dominalis, 1 Wo. p.op. Versuchsbeginn	Op.: Katheter in Aorta, Fütterung 1x tägl. (08:00), Versuchsbeginn 7 Tage p.op.
PROBENGEMINNUNG (Art, Ort)	-	-	Menföhler	Menföhler

Tab. 16b: Ultradiane Rhythmen beim Hund (Literatur)

Δt	permanent (auf 1 Std. gemittelt)	1 min. (auf 1 Std. gemittelt; Beginn 09:00)	permanent	permanent
T	48-96 Std. (danach 1 Tag Pause u. erneut 48-96 Std. per- manente Messung; Gesamt- untersuchungszeit: 82 Tage)	24 Std.	7 Std.	bis 8,5 Std.
ERGEBNIS	das Lichtprogramm (L 6:D 6) löst ein ultradianes Ernähr- ungsverhalten entstehen	RDM-Schlaf Episode 20 min. 2 RDM-Schlaf Episoden / Schlaf: polyzykl. Schlafzyklus 83 min. Schlaf Episode 45 min. Wach Episode 38 min.	art. Blutdruck u. Herzfre- quenz zeigen ultradiane Oszillationen von 1-2 Std., kein Einfluß d. L-D- Wechsels auf diese Para- meter	periodische Oszillationen untersuchten Parameter: a-d : $\emptyset$ 90 min.
REFERENZ	ARDISSON u. Mitarb. (1974)	LUCAS u. Mitarb. (1977)	LIVANT u. Mitarb. (1964)	SHIMADA u. MASH (1979)

Tab. 17a: Ultradiane Rhythmen beim Hund (Literatur)

UNTERSUCHTER PARAMETER (Parameter, Dimension, Substanz, Einheit, Nachweismethode)	a) LH (ng/ml) b) Testosteron (ng/ml), beide Radio- Immun-Assay	Plasma-Parathormon (ng-eq/ml, immunreaktives Parathormon)	Plasma-Kortikosteron (ng/ml, Protein- Bindungs-Reaktion)	17-Hydroxy- Kortikosteroid (µg/ min., unter Anästhesie)	a) Insulin (pg/ml x 1000) b) Somatostatin (pg/ml) c) Glucagon (pg/ml)
PROBANDEN (Anzahl, Geschlecht, Rasse, Alter, Gewicht)	n=3 (♂) Mischlinge nachgesch. 21-27 kg	n=8 (♂ u. ♀) 15-26 kg	n=8 (3 ♂, 5 ♀) Mischlinge nachgesch. 14,5-21,0 kg	n=7 (♂) Mischlinge erschienen 14-20 kg	n=32 SH-Mischlinge 20-75 kg (Donatoren)
LICHT-DUNKEL-WECHSEL (Ortszeit, bezogen auf 24 Std.)	k. Angaben	L 07:00-19:00 D 19:00-07:00 (L 12:D 12)	L 06:00-20:00 D 20:00-06:00 (L 14:D 10)	L 07:30-19:30 D 19:30-07:30 (L 12:D 12)	k. Angaben
HALTUNG, ERNÄHRUNG, OPERATION (Fütterung, Versuchsraum, Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Eingewöhnungszeit, evtl. Operation, Medikamente)	Einzelkäfig, Op.: Jugularkatheter, Versuchsbeginn: 7 Tage p.op., Fütter. u. Wasser ad lib.	Tiere fasteten 1 Tag vor Versuchsbeginn, Wasser ad lib.	k. Angaben	Eingewöhnungszeit ca. 1 Monat an d. Lichtprogramm, Op.: Kanüle in eine V. supra- renalis; über Katheter (V. femo- ralis) Pentobarbi- tal, Heparin 1000 IE/5 Std. u. Dextrose-Inf. (5%)	Tiere fasteten vor d. Op.: Pankreas- ektomie; danach Pankreas-perfusion mit konst. Glukose- Lösng. (80mg/100ml)
PROBLEMGWINNUNG (Art, Ort)	Jugularkatheter	Jugularkatheter (1,0 ml/min.)	Venenpunktion	Katheter V. suprarenalis (5-6ml/ 90 min.)	in vitro Pankreas

Tab. 17b: Ultradiane Rhythmen beim Hund (Literatur)

Δ t	20 min.	1 min.	2 Std. (1 Std.) d.h.: 4 Tiere gerade Uhrzeit, 4 Tiere ungerade Uhrzeit	90 min.	1 min.
	12 bzw. 24 Std. 1. 12 Std., Δ t 20 min. 07:00-19:00 3 Wochen Pause 2. 12 Std., Δ t 20 min. 19:00-07:00	1 Std.	24 Std.	48 Std.	Perfusion über 215 min.
ERGEBNIS	episodische Hormon- sekretion: nach LH-Pick folgt ca. 50 min. später ein Testosteron-Pick	periodische Hormon- sekretion: Zyklus Ø 12 min. Amplitude 8+ ng-eq/ml Plasma-x 27 ng-eq/ml	episodische Hormon- sekretion, keine tages- u. nachzeitl. Variationen wie bei Plasma-Kortisol	neben d. circadianen Variation findet sich eine rhythm. Komponente mit ultradianer Frequenz: 1 Zyklus in 3-4 Std.; sonst k. Angaben	periodische Hormon- sekretion: a) Zyklus 10 min. (8-12 min.) b) Zyklus 10 Min. (8-11 min.) c) Zyklus 8,6 min. (6-10 min.)
REFERENZ	DE PALATIS u. Mitarb. (1978)	FOX u. Mitarb. (1981)	INABA u. Mitarb. (1982)	GALICICH u. Mitarb. (1964)	STÄGNER u. Mitarb. (1980)

Tab. 18a: Ultradiane Rhythmen beim Hund (Literatur)

UNTERSUCHTER PARAMETER (Parameter, Dimension, Substanz, Einheit, Nachweisethode)	Freie Fettsäuren im Plasma ($\mu\text{eq/l}$)	a) Urin-Osmolarität (mOsm/kg) b) Urin-Fluß (ml/10 min.)
PROBANDEN (Anzahl, Geschlecht, Rasse, Alter, Gewicht)	n=7 Mischlinge, erwachsen, 22-29 kg	n=6 (g) Mischlinge, erwachsen
LICHT-DUNKEL-WECHSEL (Ortszeit, bezogen auf 24 Std.)	L 05:00-17:00 D 17:00-05:00 (1 12:D 12)	L 07:00-19:00 D 19:00-07:00 (L 12:D 12)
HAUTUNG, ERNÄHRUNG, OPERATION (Fütterung, Versuchsraum, Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Eingewöhnungszeit, evtl. Operation, Medikamente)	Putter 1x täglich (07:00-09:00), Wasser ad lib; Op.: 72 Std. vor Versuchsbeginn Katheter in die A. omoervicalis, Tiere fasteten 1 bzw. 5 Tage	Einzelbox, 2 Wochen Eingewöhnungszeit, Diät; verschiedene Versuchsbedingungen: 1. Hydratation(H): 20 ml/kg Milch-Wasser-Gemisch (1:4) um 08:00, Versuchsdauer 8 Std. 2. 'Progressive Dehydratation' (PD): Wasser ad lib. bis vor Versuchsbeginn (08:00), dann keinen Zugang zum Wasser mehr, Versuchsdauer 24 Std., zwischen Versuch 1 und 2 zwei Wochen Pause
PROBENGEWINNUNG (Art, Ort)	permanente Blutentnahme (Spezialpumpe), maximale Blutmenge pro Experiment: 70-94 ml, bestimmte Zeitabschnitte wurden als Proben zusammengefaßt	Blasenkatheter

Tab. 18b: Ultradiane Rhythmen beim Hund (Literatur)

Δ t

unterschiedlich in den Experimenten:
3, 10, 15, 20 min.

10 min.
(auf 1 Std. gemittelt)

T

bis 8 std.

24 Std.

ERGEBNIS

periodische Oszillationen bei 3 von 18 Versuchen
(ein Zyklus: 220-400 min.);
außerdem schwach ausgeprägte Circadianik:
höherer Gehalt der freien Fettsäuren von 14:00-24:00 als
von 09:00-14:00

deutlicher ultradianer Rhythmus unter beiden
Versuchsbedingungen (H u. PD):
7,2 Zyklen/24 Std.

REFERENZ

SMITH u. Mitarb.
(1977)

GORDON u. LAVIE
(1984)

3.1.2.4. CIRCADUODECIDIAN-RHYTHMUS (12-Tagesrhythmus)

LUND u. Mitarb. (1967) beschrieben zum ersten Mal bei Silber-grauen Collies eine Erkrankung, die durch tiefen und sich wiederholenden Abfall zirkulierender Granulozyten in 11-12 Tagesintervallen charakterisiert ist. Neben dem zyklischen Auftreten der Neutropenie haben die Tiere Fieber, Durchfall, Arthritis, Konjunktivitis, Gingivitis, Anorexie und z.T. schwere Infektionserkrankungen (DALE u. Mitarb., 1972; YANG u. Mitarb., 1982). Die Hälfte der Tiere stirbt bevor sie das Alter von 3 Wochen erreicht haben (HAMMOND u. DALE, 1980). Diese Krankheit wird auch als zyklische Hämatopoese bezeichnet, weil sich herausgestellt hat, daß neben den neutrophilen Granulozyten auch andere zelluläre Blutelemente periodischen Schwankungen unterworfen sind. Als Ursache nimmt man einen Knochenmarksdefekt an ohne dessen Mechanismus zu kennen (YANG u. Mitarb., 1982).

Mit den in der Literatur gefundenen Einzelwerten wurden neben den neutrophilen Granulozyten auch andere zelluläre Blutelemente mit dem Single-Cosinor auf Periodizität untersucht. Die vorgegebene Periode für diese Berechnungen waren 12 Tage.

Die Abb. 12 zeigt die berechneten Akrophasen der verschiedenen Blutzellen im Verlauf eines Zyklus von 12 Tagen.

Die Tab. 18 gibt Auskunft über Einzelheiten von 4 Veröffentlichungen, die sich mit der zyklischen Neutropenie bei Silber-grauen Collies beschäftigen.

Zwei Beispiele der Cosinor-Graphik zeigen in:

Abb. 11: Neutrophile Granulozyten, in

Abb. 12: Thrombozyten. Beide Angaben über die Einzelwerte stammen von denselben Autoren (DALE u. Mitarb., 1972).

Auch beim Menschen ist eine Krankheit bekannt, die durch zyklisches Auftreten einer Neutropenie im Blut gekennzeichnet ist. Im Gegensatz zum 12-Tagesrhythmus bei Silber-grauen Collies tritt die Neutropenie beim Menschen alle 21 Tage auf; während dieser Zeit (die Neutropenie hält 3-10 Tage an) sind Erscheinungen wie Fieber, orale Ulzerationen, Furunkulose und Lymphadenitis zu beobachten (PAGE u. GOOD, 1957).

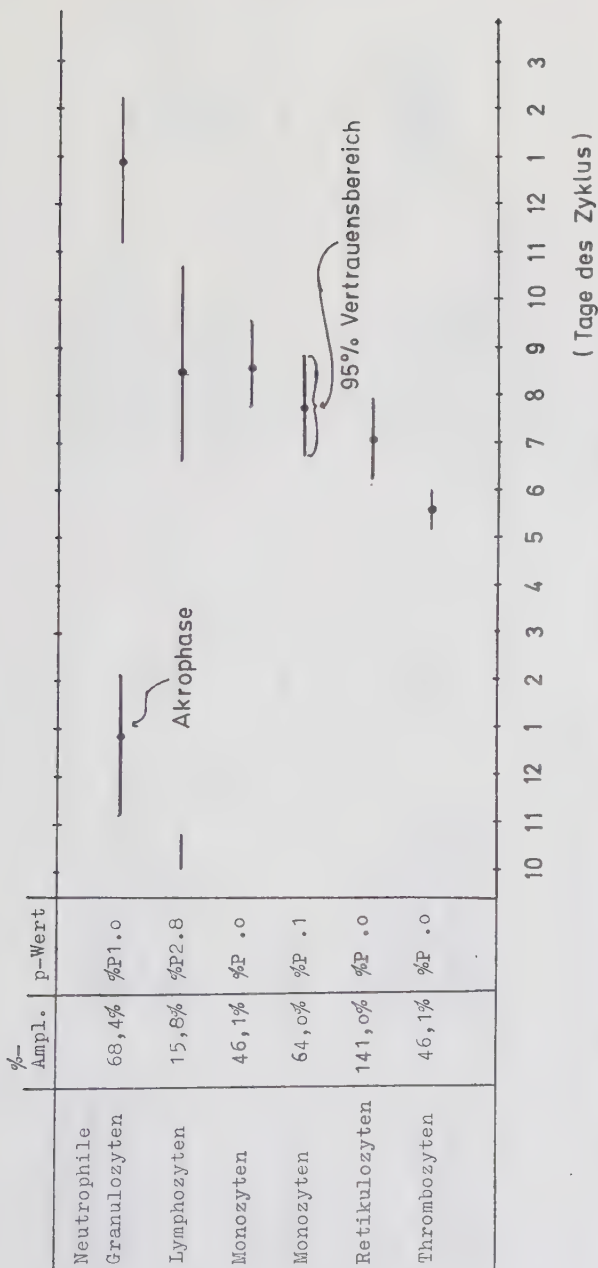


Abb. 10: Akrophasentafel für den Circaduodecidian-Rhythmus beim Silber-grauen Collie (Statistische Analyse mit dem Single-Cosinor verschiedener zellulärer Blutelemente, die bei dieser Erkrankung zyklisch im Blut auftreten - Angaben aus Veröffentlichungen von: DALE u. Mitarb., 1972; YANG u. Mitarb., 1982)

Tab. 19a: 12-Tages-Rhythmus - Gray Collie Syndrom (Literatur)

UNTERSUCHTER PARAMETER (Parameter, Dimension, Substanz, Einheit, Nachweismethode)	a) Neutrophile Granulo- zyten (Zellen x 10 ³ /mm ³) * b) Lymphozyten * (Zellen x 10 ³ /mm ³) c) Monozyten * (Zellen x 10 ³ /mm ³) d) Retikulozyten * (%) e) Thrombozyten * (Zellen x 10 ³ /mm ³)	Monozyten * (Zellen x 10 ³ /mm ³)	a) Neutrophile Granulo- zyten (Zellen x 10 ³ /mm ³) b) Thrombozyten (Zellen x 10 ³ /mm ³) c) Retikulozyten (%)	Neutrophile Granulo- zyten /Zellen x 10 ³ /mm ³)
FÜBANDEN (Anzahl, Geschlecht, Rasse, Alter, Gewicht)	n=4 2 erkrankte Silber-graue Collies ♂, 3 Monate u. ♀, 1 Jahr 2 gesunde Collies: ♂, 3 Monate u. ♀, 4 Monate	n=3 2 erkrankte Silber-graue Collies 1 gesunder Collie (kontrolle)	n=4 erkrankte Silber-graue Collies	n=3 erkrankte Silber-graue Collies, a) 1, ♀, 8 Wochen b) 1, ♀, 6 Wochen c) 1, ♂, 6 Monate
LICHT-DUNKEL-MEISSEL (Ortszeit, bezogen auf 24 Std.)	k. Angaben	k. Angaben	k. Angaben	k. Angaben
HALTUNG, ERNÄHRUNG, OPERATION (Fütterung, Versuchsraum, Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Eingewöhnungszeit, evtl. Operation, Medikamente)	die erkrankten u. gesunden Collies wurden unter gleichen Bedingungen gehalten; sonst k. Angaben	k. Angaben	versch. Behandlungsversuche: Endotoxin: 50 µg/Tad, Lithium-Carbonat: 2x tägl. Initialdosis 150 mg, dann 300 mg/Dosis	k. Angaben
PROBENGEWINNUNG (Art, Ort)	Venenpunktion	Venenpunktion (V. jugularis)	Venenpunktion (V. cephalica)	Venenpunktion

Tab. 19b: 12-Tages-Rhythmus - Gray Collie Syndrom (Literatur)

A t	1x tägl. (13:00)	1x tägl. (08:00-09:00)	1x tägl. (07:30-08:30)	täglich
T	Beobachtung von ca. 14 konsekutiven Tagen	Beobachtung über 12 Tage (1 Zyklus)	ohne Behandlung: 100 Tage, mit Endotoxin: ca. 150 Tage, mit Lithium-Carbonat: ca. 150 Tage	a) beobachtet über 21 Zyklen b) 2 Zyklen, danach starb das Tier c) 42 Tage
ERGEBNIS	mit d. Single-Cosinor-Methode: deutl. '12-Tages-Rhythmus' bei allen zellulären Blutbestandteilen (a-e) der Silbergrauen Collies; die gesunden Collies zeigen bei d. untersuchten Parametern nicht-periodische Fluktuationen	mit d. Single-Cosinor-Methode: deutl. '12-Tages-Rhythmus' bei Monozyten	'12-Tages-Rhythmus' (Zykllänge): ohne Behandlung: 12 Tage, die Endotoxin- bzw. die Lithium-Therapie unterbinden d. zyklischen Schwankungen - die Blutzellen pendeln sich auf physiolog. Bereiche ein; nach Absetzen d. Lithium-Therapie erneutes periodisches Auftreten aller Zelltypen	'12-Tages-Rhythmus' (Zykllänge): a) 10,6 (8-12) Tage b) 10 Tage c) 11,7 (10-13) Tage
REFERENZ	DALE u. Mitarb. (1972)	YANG u. Mitarb. (1982)	HAMMOND u. DALE (1982)	LUND u. Mitarb. (1967)

Abb. 11: Cosinor-Graphik (circaduodecidian) für:
NEUTROPHILE GRANULOZYTEN (Zellen* $10^3/\text{mm}^3$)
Untersuchung von: DALE u. Mitarb.(1972) - Hund

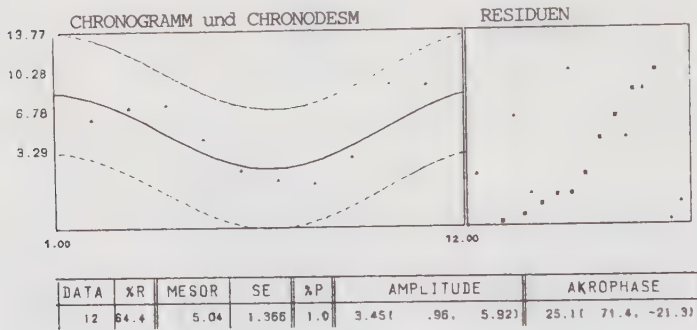
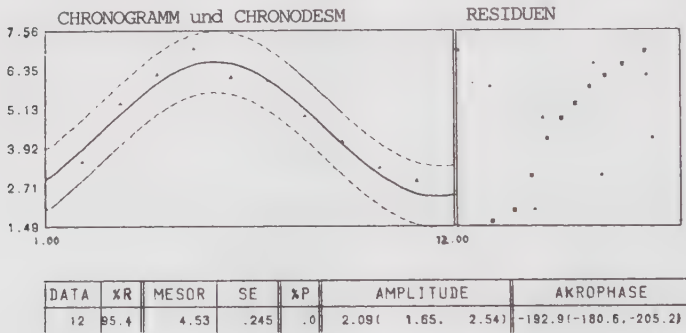
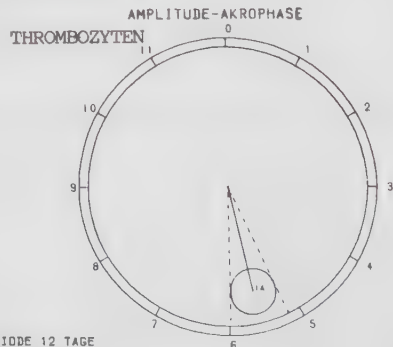
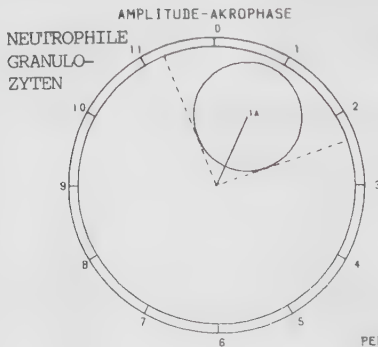


Abb. 12: Cosinor-Graphik (circaduodecidian) für:
THROMBOZYTEN (Zellen* $10^3/\text{mm}^3$) - Hund
Untersuchung von: DALE und Mitarb.(1972)



95% VERTRAUENSBEREICH



PERIODE 12 TAGE
(C.-DUODECIDIAN)

3.1.2.5. CIRCANNUALE RHYTHMEN

Jahresrhythmen in der Medizin sind schon seit langem Gegenstand intensiver Forschung. So beschrieb schon PRINZING 1906 beim Menschen eine jahreszeitliche Verteilung der Geburtenhäufigkeit. Weitere Beispiele beim Menschen sind: Saisonale Variationen des 17-Ketosteroids im Urin (HAMBURGER, 1954), Jahresrhythmen der Häufigkeit elektroenzephalographischer Merkmale (GUTJAHR u. Mitarb., 1978), Unterschiedliche sexuelle Aktivität beim Menschen während eines Jahres (SMOLENSKY u. Mitarb., 1981). Zusammenfassende Darstellungen über biologische Jahresrhythmen, insbesondere Schwankungen verschiedener physiologischer Größen in Plasma, Serum und Urin beim Menschen, finden sich bei REINBERG (1979). Für die korrekte Untersuchung von circannualen Rhythmen reicht es nach Auffassung REINBERGS (1979) nicht aus, jeden Monat eine oder zwei Messungen durchzuführen. Es besteht in diesem Fall die Gefahr der Verzerrung der gefundenen Werte und deren Fehlinterpretation. Es sollte vielmehr jeden Monat ein vollständiger 24-Stunden-Rhythmus untersucht werden und die Mittelwerte dieser Circadian-Rhythmen miteinander verglichen werden.

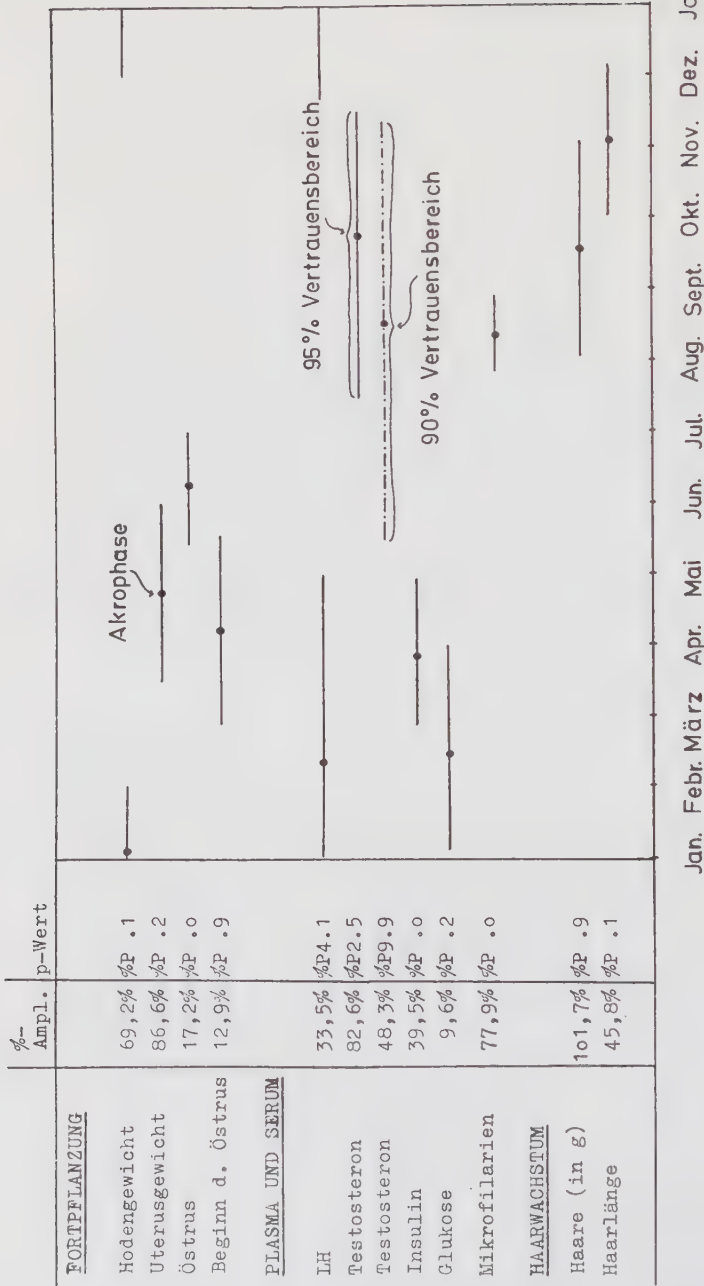
Die Arbeiten, die sich mit saisonalen Schwankungen von Parametern wie Hormonen, Glukose und Mikrofilarien beim Hund befassen, werden diesem Anspruch nicht gerecht; in den jeweiligen Arbeiten wurden keine Tagesrhythmen miteinander verglichen. Es soll aber trotzdem der Versuch unternommen werden, die Einzelwerte mit dem Single-Cosinor zu analysieren, weil einmal die Untersuchungen in den meisten Fällen über einen größeren Zeitraum durchgeführt wurden (1 Jahr). Zum anderen fand die Proben-gewinnung immer zur selben Tageszeit statt (bei Insulin und Glukose fehlen nähere Angaben).

Die Abb.13 zeigt die Akrophasentafel für circannuale Rhythmen beim Hund. Den berechneten Akrophasen liegen 8 verschiedene Veröffentlichungen zugrunde. Diese Arbeiten sind, neben anderen in den Tab. 20-22 festgehalten. Als Auswahl aus den Cosinor-Graphiken beschreibt:

Abb. 14: Auftreten des Östrus (unter natürlichem bzw. künstlichem Licht (TSJI u. Mitarb., 1982),

Abb. 15: Insulinaktivität im Plasma (FISCHER u. Mitarb., 1977),

Abb. 16: Mikrofilarien (HAWKING, 1967).

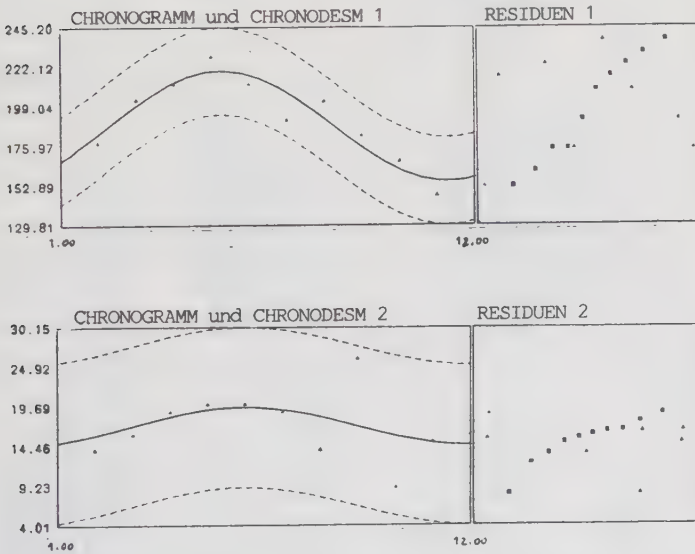


Jan. Febr. März Apr. Mai Jun. Jul. Aug. Sept. Okt. Nov. Dez. Jan.

(Monate)

Abb. 13: Akrophasentafel für circannuale Rhythmen beim Hund (Statistische Analyse verschiedener physiologischer Funktionen mit dem Single-Cosinor; Angaben aus Veröffentlichungen von: GIPSON u. Mitarb., 1975; TSUIJ u. Mitarb., 1982; CHRISTIE u. BELL, 1980; FALVO u. Mitarb., 1980; BUTLER u. WRIGHT, 1981; FISCHER u. Mitarb., 1977; HAWKING, 1967; STAFFORST, 1982).

Abb. 14: Cosinor-Graphik (circannual) für:
 Ö S T R U S (pro Monat) 1. natürliches Licht,
 (Hund) 2. künstliches Licht
 Untersuchung von: TSUJI u. Mitarb. (1982)



E#	DATA	%R	MESOR	SE	%P	AMPLITUDE	AKROPHASE
1 A	12	87.3	187.42	6.577	.0	32.32 (20.36, 44.25)	-202.5 (-180.7, -224.3)
2 A	12	19.4	17.08	2.728	37.9	2.51 (0.00, 7.49)	179.4 (81.8, -98.2)



Tab. 20a: Circannuale Rhythmen beim Hund (Literatur)

UNTERSUCHTER PARAMETER (Parameter, Dimension, Substanz, Einheit, Nachweisermethode)	a) Wasseraufnahme (g/Std.) b) Futteraufnahme (g/Std.)	Fortpflanzungskoeffizient (Kojoten): a) Hodengewicht * b) Uterusgewicht *	Auftreten des Östrus (pro Monat) *	a) Östrus-Aktivität b) Zusammenhang: Östrus und Licht
PROBANDEN (Anzahl, Geschlecht, Rasse, Alter, Gewicht)	n=1 (♂) Mischling erwachsen 28 kg	n=263 (136 ♂, 127 ♀)	a) Beagle b) Beagle-Kolonie	Beagle-Kolonie, sonst k. Angaben
LICHT-DUNKEL-WECHSEL (Ortszeit, bezogen auf 24 Std.)	natürliches Licht 1. Sommer: 8. Juni '72 (L 03:50-19:50) - 16. Juli '72 (L 04:06-19:47) Ø (L 16:12 B) 2. Winter: 5. Dez. '72 (L 07:42-15:53) - 14. Jan. '73 (L 07:42-16:19) Ø (L 8,5:D 15,5)	natürliches Licht, ent- sprechend den Jahreszeiten	Versuch a) natürl. Licht der Jahreszeiten Versuch b) künstl. Licht (L 14:D 10)	Versuch a): k. Angaben zum Lichtwechsel Versuch b): 1. alle 42 Tage (Lichtwechsel) L 8,D 16 (stufenlos) 2. 45 Tage L 8, abrupter Wechsel 45 Tage L 16
HALTUNG, ERNÄHRUNG, OPERATION (Fütterung, Versuchsraum, Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Eingewöhnungszeit, evtl. Operation, Medikamente)	Wasser u. Futter ad lib., konst. Temp.: 22-2°C, rel. Luftfeuchtigkeit 70% (60-80%)	freilebende Kojoten in Arkansas (USA)	a) natürl. jahreszeitlicher Temperaturverlauf b) geschlossener Raum: konst. Temp.: 25°C klinische Anzeichen d. Östrus: Schwellung d. Vulva, Blutungen	k. Angaben
PROBENGEBUNGUNG (Art, Ort)	-	die Tiere wurden jeden Monat gefangen u. die betreffenden Organe untersucht: Fortpflanzungskoeffizient: a) mittl. Hodengew. x 100 b) Uterusgewicht x 100 Schädelgröße	Klin. Anzeichen d. Östrus: Schwellung d. Vulva, Blutungen	k. Angaben

Tab. 20b: Circannuale Rhythmen beim Hund (Literatur)

84

permanent

P

48-72 Std.
dauerhaft
48-72 Std.
1. Sommer: 38 Tage
2. Winter: 41 Tage

PROFUND

a) 1. Sommer (Picks)
08:00-12:00, 16:00-17:00
18:00-19:00, 22:00-23:00
2. Winter (Picks)
08:00-11:00, 15:00-16:00
17:00-19:00, 20:00-21:00
23:00-01:00
b) 1. Sommer (Picks)
13:00-23:00; bes.
15:00-16:00, 22:00-23:00
2. Winter
13:00-01:00; bes.
14:00-18:00, 20:00-21:00,
23:00-01:00

REFERENZ

ARLSSON u. Mitarb.
(1974)

von Juli 1968 -
Februar 1972

mit d. Single-Observer-Methode:
'circannualem Rhythmus'
a) Ende Dez. - Ende Febr.
b) Mitte Febr. - Mai

GIPSON u. Mitarb.
(1975)

monatlich

a) von 1971-1980 insgesamt
2247 beobachtete Zyklen
b) von 1971-1980 insgesamt
206 beobachtete Zyklen

mit d. Single-Observer-Methode:
a) 'circannualem Rhythmus'
Auftreten d. Betrus bes.
Mitte Mai - Ende Juni;
Betruaintervall im Herbst-
Winter größer als im Früh-
ling Sommer
b) rel. gleiche Verteilung d.
Betru über das ganze Jahr;
Betruaintervall über das
ganze Jahr gleichbleibend

TSUTSUI u. Mitarb.
(1982)

monatlich

Beobachtung jeweils über
1 Jahr

a) gleiche Verteilung der
Hitzepetiden über d.
ganze Jahr, selten sinken
6 Monatsintervalle d.
Zyklen beobachtet
b) kein Einfluss der
unterschiedlichen Licht-
programme auf d.
Betruaktivität

SOKOLOWSKI
(1973)

Tab. 21a: Circannuale Rhythmen beim Hund (Literatur)

UNTERSUCHTER PARAMETER (Parameter, Dimension, Substanz, Einheit, Nachweis methode)	Beginn des Östrus (pro Monat) *	a) LH * (ng/ml) b) Testosteron * (ng/ml, beide Radio-Immun- Assay)	Testosteron (ng/ml, * Radio-Immun- Assay)	a) Insulin * (µE/ml, Immunreaktive Insulinaktivität) b) Glukose * (ng/100ml)	Mikrofilarien (pro 20 mm³) * *
PROBANDEN (Anzahl, Geschlecht, Rasse, Alter, Gewicht)	n=449 (♀) 20 verschiedene Rassen	n=4 (♂)	n=2 (♂) Greyhound	n=104 (♂ u. ♀) 25, 34 + 0,6 kg 30+ 1,4 Monate trächtige Tiere wurden nicht zur Untersuchung herangezogen	n=7 (♂ u. ♀)
LICHT-DUNKEL-WECHSEL (Ortszeit, bezogen auf 24 Std.)	natürl. Licht	L 06:00-18:00 D 18:00-06:00 (L 12:D 12)	natürl. Licht	natürl. Licht	k. Angaben
HALTUNG, ERNÄHRUNG, OPERATION (Fütterung, Versuchsraum, Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Eingewöhnungszeit, evtl. Operation, Medikamente)	Unterbringung d. Tiere unterschied- lich (je nach Züchter)	Temperatur konst.	Einzelbox (1,4x2,3m) mit Kissen Kübeln, Wassertrichter d. Tiere im Raum, tags- über im Freien (Sommer wie Winter), Tiere dienten sporadisch als Blut- spender	Einzelbox, gedüngter Einfluß aller sich jahreszeit- lich ändernden Umweltfaktoren, Eingewöhnungszeit ca. 4 Wo.	mit <i>Dirofilaria immitis</i> u. repens infizierte Hunde
PROBENGEWINNUNG (Art, Ort)	Anzeichen d. Hitze: Schwellung d. Vulva, Blutungen; Betrachtung von 198 Züchtern in England u. Wales, insgesamt 1561 beobachtete Zyklen	Venenpunktion, daraus 2 Proben pro Hund	k. Angaben	Venenpunktion, jeweils nach 20 Std. Nahrungskarenz	k. Angaben

Tab. 21b: Circannuale Rhythmen beim Hund (Literatur)

Δ t	-	1x alle 15 Tage (09:00-10:00), Monat Juli fehlt	1x monatlich (09:15-09:45)	1x monatlich	1x alle 14 Tage (16:30)
T	Beobachtung über 1 Jahr	1 Jahr (Sept. 1975- Sept. 1976)	1 Jahr (1978-1979)	Beobachtungszeit- raum: 5 Jahre (1970-1975); a) 897 Meßwerte b) 849 Meßwerte	Beobachtungszeit- raum: 4 Jahre (1963-1967)
ERGEBNIS	mit d. Single-Cosinor- Methode: 'circannueller Rhythmus' deutl. Maximum d. Fort- pflanzungsaktivität: Ende Febr.-Mitte Mai	mit d. Single-Cosinor- Methode: a) 'circannueller Rhyth.', zeitl. Maximum: Nov.-April b) 'circannueller Rhyth.', zeitl. Maximum: Ende Aug.-Anfang Sept.	Mit d. Single-Cosinor- Methode: 'circannueller Rhythmus' zeitl. Maximum: Anfang Juli	mit d. Single-Cosinor- Methode: 'circannueller Rhythmus' a) Maximum: März u. Apr. mittlere Amplitude: 4-15 µE/ml b) Maximum: Jan. u. März mittlere Amplitude: 4-11 mg/100ml ebenfalls untersuchte frei Fettsäuren im Serum zeigten keine systemat. Schwankungen	mit d. Single-Cosinor- Methode: 'circannueller Rhythmus' zeitl. Maximum: Juli-August; ent- sprechend dem Auftreten der Vektoren (Mosquitos)
REFERENZ	CHRISTIE u. BELL (1980)	FALVO u. Mitarb. (1980)	BUTLER u. WRIGHT (1981)	FISCHER u. Mitarb. (1977)	HANKING (1967)

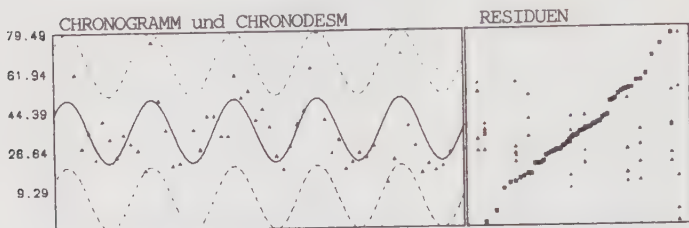
Tab. 22a: Circannuale Rhythmen beim Hund (Literatur)

UNTERSUCHTER PARAMETER (Parameter, Dimension, Substanz, Einheit, Nachweisermethode)	a) Haare * (g pro Mon.) b) Haarlänge * (cm pro Mon.)	Haarwachstum	Haarausfall (g/ Woche)	a) Haarfollikelzyklus b) Haarausfall
PROBANDEN (Anzahl, Geschlecht, Rasse, Alter, Gewicht)	n=8 u.a. Collie (g) 7 Jahre 19 kg	n=4 (d) mischrassig, nicht kastriert, 18 Monate - 3 Jahre	n=1 (g) Zucht-Alsation, Alter zu Versuchsbeginn 9 Monate	n=9 Beagle, Alter zu Beginn der Untersuchung: 2 Tiere 2 Wochen, 3 Tiere 1 Jahr, 3 Tiere 2 Monate
LICHT-DUNKEL-WECHSEL (Ortszeit, bezogen auf 24 Std.)	natürliches Licht ?	festgelegte Photoperiode, sonst k. Angaben	natürliches Licht (54°40' N)	natürliches Licht
HALTUNG, ERNÄHRUNG, OPERATION (Fütterung, Versuchsraum, Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Eingewöhnungszeit, evtl. Operation, Medikamente)	Tiere wurden unter Standardbedingungen gehalten	Tiere wurden einzeln gehalten, Temp.: 18-27°C, Futter 1x tägl. (nachmittags)	gemischtes Diät, freier Zugang zu einem Hof; um d. Futterzeit zu unter- suchen wurde Megestrol-acetat appliziert; 1975 (April, Juli, Nov.) 60 mg/Tag über 8 Tage, 1977 (Juli u. Aug.) 20 mg/Tag über 5 Wochen	Futter 1x täglich
PROBENGEWINNUNG (Art, Ort)	mit Schablone (10 cm ²) Scheren d. seitlichen Brust- wand, Bestimmung des Gewichte u. der Haarlänge	Stirn-, Schulter- u. Flanken- region je 2x2 cm rasiert, vermessen der rasierten Primärhaare	kämen des Fells	Haut-(fell-)biopsie alternierend auf der rechten bzw. linken thorakolumbalen Seite

Tab. 22b: Circannuale Rhythmen beim Hund (Literatur)

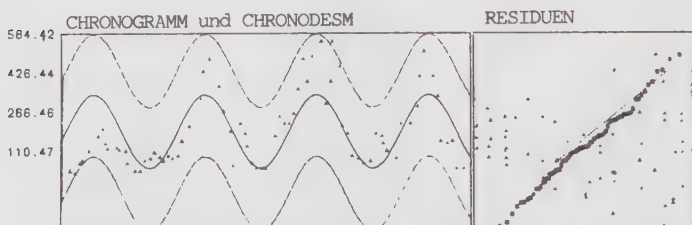
A t	1x monatlich	1x pro Woche	täglich (gemittelt auf 1 Woche)	1x monatlich
T	1 Jahr	6 Wochen im Sommer, 4 Monate Pause 6 Wochen im Winter	Beobachtungszeitraum: Februar 1975- Dezember 1980	1 Jahr
ERGEBNIS	mit d. Single-Cosinor-Methode: 'circannualler Rhythmus' a) Pick: September b) Pick: Anfang November bei d. anderen Hunden z.T. biphasisches Haarwachstum; intensives Haarwachstum bes. im Februar u. im Sommer	große interindividuelle Unterschiede in d. Haarwachs- tumsrate bei d. Tieren; höherer Mittelwert d. Wachs- tumsrate im Sommer als im Winter	durchschnittlicher Haarausfall: 5 g, Maxima bis 70 g, 1976, 1977 3x Haarwechsel pro Jahr, 1978, 1979, 1980 biphasischer Haarwechsel (März-Mai u. August -September); Haarwechsel u. Proöstrusphase scheinen in Beziehung zu stehen	a) biphas. Haarfollikelzyklus: hoher Anteil an anagenen (aktiven) Haarfollikeln; Winter-Sommer (entspr. dem Winter- bzw. Sommerkleid); hoher Anteil an telogenen (ruhenden) Haarfollikeln; Herbst-Frühling b) entspr. d. telogenen Phase ist d. Maximum d. Haaraus- falls im Frühling u. Herbst zu beobachten
REFERENZ	STAFFORD (1982)	GUNARATHNAM u. WILKINSON (1994)	HALE (1982)	AL-BAGDADI u. Mitarb. (1977)

Abb. 15: Cosinor-Graphik (circannual) für:
P L A S M A - I N S U L I N ($\mu\text{U/ml}$) - Hund
Untersuchung von: FISCHER u. Mitarb. (1977)



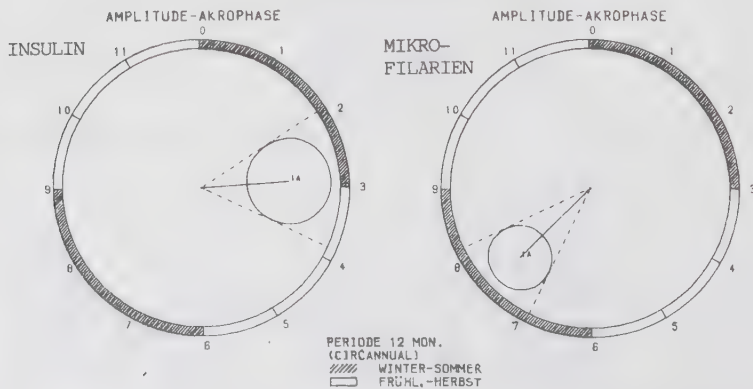
DATA	XR	MESOR	SE	XP	AMPLITUDE	AKROPHASE
57	33.7	35.68	3.853	.0	14.11 (7.35, 20.85)	86.3 (115.5, 57.3)

Abb. 16: Cosinor-Graphik (circannual) für:
M I K R O F I L A R I E N (pro 20mm^3) - Hund
Untersuchung von: HAWKING (1967)



DATA	XR	MESOR	SE	XP	AMPLITUDE	AKROPHASE
80	42.5	189.63	27.283	.0	147.86 (100.48, 195.15)	-134.5 (-115.2, -153.8)

95% VERTRAUENSBEREICH



3.1.3. ERGEBNISVERGLEICH MIT DER LITERATUR

3.1.3.1. CIRCADIAN-RHYTHMUS

Futter- und Wasseraufnahme

Eine Reihe von Untersuchungen beschäftigen sich mit dem tageszeitlichen Rhythmus der Futter- und Wasseraufnahme bei Hunden (Tab. 2 u. 3).

Die Akrophasentafel in Abb. 2 zeigt das berechnete zeitliche Maximum dieser zwei Parameter. Die Einzelwerte von verschiedenen Hunden aus der Arbeit von OZON u. Mitarb. (1983) und ARDISSON u. Mitarb. (1981) wurden mit dem Single-Cosinor analysiert. Übereinstimmend ist die Akrophase für Futteraufnahme gegen 18 Uhr, für Wasseraufnahme leicht phasenverschoben um 20 Uhr. Dieses Ergebnis stimmt nur z.T. mit einer früheren Untersuchung von ARDISSON u. Mitarb. (1975) überein. Sie untersuchten nur einen Hund; das "Ernährungsmuster" (Futter- und Wasseraufnahme) war bei diesem Tier in die Nacht hineinverschoben.

In diesem Zusammenhang muß betont werden, daß in allen drei oben genannten Versuchen die Tiere sich selbst überlassen waren. Ein "Neuigkeitsstress" durch eintretendes Versuchspersonal (v.MAYERSBACH, 1978) und damit die Gefahr, durch Fütterungsperiodizität das Muster der Futter- und Wasseraufnahme zu beeinflussen, bestand nicht. Man kann davon ausgehen, daß es sich bei dieser Periodizität des Ernährungsverhaltens um einen endogenen Rhythmus beim Hund handelt.

Das Trinkverhalten des Hundes untersuchten auch O'CONNOR und POTTS (1969) sowie ENGLISH und FILLIPPICH (1981). In beiden Versuchen findet die größte Wasseraufnahme in der Lichtphase statt. Einzelheiten des Versuches sind in den Tab. 3a und b festgehalten. Das Eintreten von Personal ein oder zweimal täglich muß bei der Bewertung Berücksichtigung finden.

Bewegungsaktivität

Die berechnete Akrophase für motorische Aktivität des Hundes (Abb. 2) liegt in der Lichtzeit gegen 12 Uhr.

Dieses Ergebnis stimmt überein mit einer Anzahl anderer Untersuchungen, die sich mit tageszeitlichen Schwankungen der Aktivität des Hundes befassen: GANZ u. Mitarb. (1980), HAWKING (1971), HITE u. Mitarb. (1977) sowie O'CONNOR (1980), HAWKING (1971), HITE u. Mitarb. (1977) sowie O'CONNOR und POTTS (1969). Einzelheiten darüber finden sich in den Tab. 2 und 3.

Die Wichtigkeit der Anwesenheit des Menschen als möglicher Zeitgeber für bestimmte Verhaltensmuster des Hundes beschrieben HITE u. Mitarb. (1977): "Wie erwartet zeigen Hunde die größte Aktivität (Rennen und Springen an die Vorderseite des Käfigs), wenn Personal im Versuchsraum anwesend ist. Ist der Raum verlassen, sind die Hunde weniger aktiv; sie verbringen die meiste Zeit mit Liegen und Schlafen".

Wach- und Schlafverhalten

Übereinstimmend berichten die Autoren über ein polyphasisches Wach-Schlafverhalten beim Hund, wobei die Wachphase deutlich an die Lichtperiode gebunden ist (Tab. 4a u. b).

In ihrem Versuch zeigen COPELY u. Mitarb. (1976), daß die Schläfrigkeit bei 5 Hunden eine Stunde nach Beginn der Dunkelheit zunimmt, das langsame Erwachen eine Stunde vor Beginn der Lichtperiode. Die mit der Cosinor-Analyse berechneten Akrophasen sind in Abb. 2 eingezeichnet.

LUCAS u. Mitarb. (1977) finden bei Schlafuntersuchungen an Pointern eine Schlafneigung innerhalb eines 16-Stunden-Intervalls (13:00-05:00); meistens schlafen die Tiere während der Dunkelheit von 21 bis 4 Uhr morgens.

TAKAHASHI u. Mitarb. (1981) vergleichen die Gesamtschlafzeit bei 10 Hunden und beobachten, daß sie zwischen 22 und 1 Uhr morgens, also in der Dunkelheit, länger ist als zwischen 7 und 10 Uhr. Die einzelnen Schlafphasen werden aber von wachen und aktiven Perioden von z.T. einer Stunde unterbrochen. Eine frühere Untersuchung von TAKAHASHI u. Mitarb. (1978) kommt zu einem vergleichbaren Ergebnis.

Wilde Caniden wie Füchse z.B. weisen eindeutig ein nycthermales Wach- und Schlafverhalten auf. Sie verschlafen 50% einer 24-Stunden-Periode und dies hauptsächlich in der Lichtphase (DALLAIRE u. RUCHEBUSCH, 1974).

Der unruhige Wach-Schlaf-Rhythmus des Hundes findet vielleicht seine Erklärung darin, daß das ursprünglich nachtaktive Tier Hund durch Domestikation im Laufe von 15.000 Jahren (GRZIMEK, 1972) durch den Menschen an dessen taggebundene Aktivität "korrumpiert" wurde (HAWKING, 1971). So zeigt der Mensch eindeutigeren Verhältnisse des Wach-Schlafverhaltens: eine Wach-(Aktivitäts-)phase am Tage wird von einer mehr oder weniger langen und konsequenten Schlaf-(Ruhe-)phase unterbrochen (BERGER u. Mitarb., 1971).

RAUSHENBACH (1972) sieht im Prozess der Domestikation, bei dem der Mensch eine künstliche Umwelt für Tiere schafft, neben dem Wegfall der natürlichen Selektion, ein Verschwinden physiologischer Rhythmen. KMENT und HOFECKER (1976) meinen ebenfalls, daß Circadian-Rhythmen bei Haustieren weniger ausgeprägt sind als bei nicht domestizierten Tieren.

Man könnte also vermuten, der Hund hat sich in seinem Schlafverhalten, aber auch in seinen Ernährungsgewohnheiten (Mensch als Nahrungsgeber) dem Menschen angepaßt. Der Hund ist mehr ein tagaktives als nachtaktives Tier.

Körpertemperatur

Die Untersuchungen von KANNO (1978) über die Entwicklung der postnatalen Körpertemperatur bei Welpen (Tab. 4a u. b) dokumentieren ein ähnliches Rhythmismuster, wie dies beim Kind beobachtet wird (HELLBRÜGGE, 1965). So können beim jungen Hund drei verschiedene Phasen unterschieden werden:

1. Progressive Phase. Sie läuft beim männlichen Welpen vom 5.-15. Tag (Akrophase 16:30), beim weiblichen Tier vom 5.-20. Tag postnatal (Akrophase 06:30). Diese Phase ist bestimmt durch große Schwankungen der Amplitude und der Akrophase.

2. Regressive Phase. Diese Phase ist vom 20.-30. Tag beim männlichen Tier (Akrophase 20:00) und vom 25.-35. Tag (Akrophase 14:00) beim weiblichen Tier zu beobachten. Die Schwankungen werden im Laufe der Zeit weniger prominent.

3. Beständige Phase. Sie beginnt mit dem 55. Tag postnatal und verläuft unabhängig vom Geschlecht in gleicher Weise. Im Alter von 60 Tagen entwickeln die Tiere einen adulten Circadian-Rhythmus der Körpertemperatur, wobei sich die Akrophase auf 17 Uhr einpendelt; die Amplitude zeigt von diesem Zeitpunkt an nur geringe Schwankungen von Tag zu Tag. Das berechnete zeitliche Maximum der letzten Phase ist in der Abb. 2 festgehalten.

Weiterhin ist zu bemerken, daß bis zur Phase 3 die Temperatur kontinuierlich ansteigt, um dann im Alter (60 Tage) stabil zu bleiben.

Diesen Mechanismus, den entwicklungsbedingten Übergang von einer ultradian zu einer circadian dominierenden Rhythmusstruktur, bezeichnet HELLBRÜGGE (1967) beim Kind als einen Lernprozess im Organismus. Er sieht den Grund für die Synchronisation auf einen Tag-Nacht-Rhythmus in der unterschiedlich raschen Reifung verschiedener Wahrnehmungsorgane, die stufenweise eintritt (HELLBRÜGGE, 1965 u. 1967).

Diese Synchronisation des Temperaturrehythmus mit der 24-Stunden-Periodik der Umwelt könnte beim Hund auch als Lern- bzw. Reifungsprozess verstanden werden.

Die Arbeit von KANNO und NAMIKAWA (1982) verdeutlicht den Einfluß einer Erkrankung auf den Circadian-Rhythmus der Körpertemperatur (Tab. 5a u. b). So verschob sich die Akrophase der Körpertemperatur bei 5 an Sticker-Sarkom erkrankten Hunden um 5 Stunden; nämlich von 17 Uhr bei gesunden Hunden auf 22 Uhr bei erkrankten Tieren. Die Autoren sprechen damit eine neue Möglichkeit an, diese Erkrankung durch Alteration der Akrophase im Temperaturrehythmus nachzuweisen.

Ein ähnliches Phänomen macht man sich beim Vergleich des kontralateralen Verlaufs der Hauttemperatur beim Brustkrebs der Frau zunutze (SIMPSON, 1977).

Die Lebensweise des Wickelbärs (*Potos flavus*), ein in den tropischen Wäldern Südamerikas lebender Carnivor, macht deutlich, daß zwischen dem Rhythmus der Körpertemperatur und dem Ernährungsverhalten eine enge Beziehung besteht (MÜLLER u. KULZER, 1977). Dieses Tier begibt sich nur nachts auf Futtersuche; tagsüber schläft es in Baumhöhlen. Diese ausgeprägte Nachtaktivität ist mit einem nycthermalen Temperaturrehythmus verknüpft; die Maximaltemperatur ist gegen Mitternacht. Die berechnete Akrophase ist in Abb. 2 eingezeichnet (Tab. 5a u. b).

Betrachtet man beim Hund das zeitliche Maximum der Körpertemperatur und vergleicht man es mit den Akrophasen der Futter- und Wasseraufnahme (Abb. 2), so zeigt sich ein ähnliches Bild: hohe Körpertemperatur - Futter- bzw. Wasseraufnahme; niedrige Körpertemperatur - Zeitspanne relativer Ruhe.

Kardiovaskuläre Parameter

Die kardiovaskulären Parameter unterliegen beim Hund dem Prinzip der Homöostase. Dabei kommt es aber zu hochsignifikanten Schwankungen in circadianer Frequenz. Über die umfangreichen Untersuchungen von ASHKAR (1979) geben die Tab. 6a und b Auskunft.

Die Akrophasen von Herz- und Atemfrequenz, Blutdruck, Herzleistung und Aortenblutfluß machen deutlich, daß das Licht beim Hund eine wichtige Zeitgeberfunktion hat (Abb. 2). Der Wechsel von Maximum und Minimum der jeweiligen Parameter spricht für eine enge Korrelation zum Übergang von Licht zur Dunkelheit.

Für die Herzfrequenz konnten dies verschiedene Autoren für den Menschen (ASCHOFF u. Mitarb., 1974; HALBERG, 1969) und auch für den Affen (WINGET u. Mitarb., 1968) und das Rind (BAYER, 1969) bestätigen.

Die Verhältnisse beim Blutdruck des Hundes (Einzelheiten in den Abb. 1a-d) stehen in Einklang mit den Befunden beim Menschen (MENZEL, 1962; REINBERG, 1979).

Die Tatsache, daß die Circadian-Rhythmik der Atemfrequenz Parallelen zu den Herzkreislauffunktionen zeigt

(z.B.: Vergleich der Akrophase für Atemfrequenz um 16:00 mit der Akrophase der Herzfrequenz um 18:00), spricht nach Meinung des Autors für eine "kardio-pulmonäre Integration" dieser Parameter. Entsprechende Ergebnisse beim Menschen unterstreichen dies (MENZEL, 1962).

Für die Parameter Herzschlagvolumen, Herzleistung und peripherer Widerstand sind keine vergleichenden Untersuchungen bei Tieren bekannt; beim Menschen wurden nur nicht-systematische Messungen durchgeführt (MENZEL, 1962).

HORMONE

Der Tagesgang des Kortisols im Plasma wird als ein "Paradigma" circadianer Rhythmik angesehen; er läßt sich bei vielen Säugern nachweisen (DESIR u. Mitarb., 1980).

Eine Vielzahl von Untersuchungen beschäftigt sich mit circadianen Rhythmen im endocrinen System des Hundes. Der Übersicht halber soll die Besprechung dieser Arbeiten in der Reihenfolge der Tab. 7-10 der Hierarchie der Hormone folgend vorgenommen werden (Hypothalamus, Hypophysenvorderlappen, Hypophysenhinterlappen, Epiphyse, periphere Hormondrüsen). Vergleichende Übersichten über Tagesgänge verschiedenster Hormone finden sich bei CURTIS (1972) über den Menschen und bei HARDELAND u. Mitarb. (1971) über die Ratte.

LH und Testosteron

Die LH-Sekretion beim Rüden erfolgt pulsativ mit großen Konzentrationsunterschieden (0,2-12,0 ng/ml). Ein 24-Stunden-Rhythmus ist nicht nachweisbar (DE PALATIS u. Mitarb., 1978). Ähnlich verhält es sich beim Mann; ein Tagesgang läßt sich nicht mit Sicherheit ausmachen (ASCHOFF, 1978).

Beim Hund zeigt sich auch für Testosteron ein episodisches Sekretionsmuster mit Schwankungen von 0,4-6,0 ng/ml ohne eine Tendenz zu einem Tagesgang anzudeuten (Tab. 7a u. b). Dagegen deutet beim Mann der Testosteronverlauf auf eine 24-Stunden-Periodizität hin: ein langsamer Abfall von morgendlichen Maximal- zu abendlichen Minimalwerten (ASCHOFF, 1978). Vom Affen (GOODMAN u. Mitarb., 1974), von der Ratte (KINSON u. LIEU, 1972) und dem Miniaturschwein (ELLENDORF

u. Mitarb., 1975) wird ähnliches berichtet.

Mit der Arbeit von DE PALATIS wird die enge Korrelation von LH und Testosteron im Sinne der Hormonhierarchie bestätigt: Ausschüttung von LH aus dem Hypophysenvorderlappen - Antwort darauf im Zielorgan Hoden mit der Sekretion von Testosteron aus den Leydigischen Zwischenzellen in einer zeitlichen Verzögerung von jeweils ca. 50 Minuten.

STH (Wachstumshormon)

Die Sekretion des Wachstumshormons ist nach Ansicht verschiedener Autoren beim Menschen eng verbunden mit dem Schlaf. Besonders auffallend sind große Sekretionsschübe während der ersten 2 Stunden des Schlafes (ASCHOFF, 1978).

Bei der Untersuchung von TAKAHASHI u. Mitarb. (1981) mit 10 Hunden fiel zunächst eine episodische STH-Sekretion auf. Sie stand weder in zeitlicher Beziehung zum Schlaf, noch zum Licht-Dunkel-Wechsel oder zur Tageszeit (Tab. 7a u. b). Wurden die Tiere aber am Schlaf gehindert, über 3, 6 bzw. 12 Stunden, so zeigte sich sehr wohl ein signifikanter Sekretionsspick. Dieser Anstieg trat in der ersten Stunde der Erholungsphase auf (in 25 von 40 beobachteten Schlafperioden).

Diese Verhältnisse beim Hund sind dem des Menschen recht ähnlich, wenn sie auch nicht sofort deutlich werden. Der Grund hierfür kann eventuell im unterschiedlichen Wach-Schlafverhalten von Mensch und Hund gesehen werden.

ADH (Antidiuretisches Hormon)

ADH, das aus dem Hypophysenhinterlappen sezerniert wird, weist bei den untersuchten Hunden über 24 Stunden einen relativ konstanten Plasmaspiegel auf (0,25-1,7 pg/ml). Dabei fällt er oft unter die Nachweisgrenze ab (Tab 7a u. b). Während der Nacht ist durchweg ein etwas höherer Gehalt an ADH im Plasma festzustellen (1,0-1,7 pg/ml), was vielleicht auf einen Scheitelpunkt einer Circadian-Rhythmik hindeutet (GORDON u. LAVIE, 1984).

Beim schlafenden Menschen sind bei diesem Hormon nur episodische Fluktuationen bekannt (RUBIN u. Mitarb., 1978).

Melatonin

Das Epiphysenhormon Melatonin hat bei Warmblütern eine Wirkung auf die Entwicklung und Funktion der Gonaden nicht ausgewachsener Tiere (WIESNER u. RIBBECK, 1978).

Die Abb. 3 zeigt die Cosinor-Graphik mit den Einzelwerten aus der Untersuchung von SÄÄF und Mitarb. (1980). Es kann statistisch ein hochsignifikanter 24-Stunden-Rhythmus mit einer beachtlichen Schwankung der Amplitude um den Mesor nachgewiesen werden. Die Akrophase ist in Abb. 2 eingezeichnet.

Das zeitliche Maximum des Rhythmus beim Hund (02:00) stimmt mit denen des Menschen (ARENDT u. Mitarb., 1977) und denen des Hamsters (HOFMANN, 1978) überein.

KENNAWAY u. Mitarb. (1977) untersuchten tageszeitabhängige Schwankungen des Plasma-Melatonins bei den unterschiedlichsten Tierarten: Schaf, Rind, Kamel, Esel, Schwein, Geflügel, Ratte und Eidechse. Bei all diesen Spezies war der Plasmagehalt in der Dunkelpphase signifikant höher als in der Lichtphase.

Aldosteron

Aldosteron wird in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde sezerniert und ist damit der Hauptvertreter der Mineralkortikoide. Es stimuliert an salztransportierenden Zellen die Na^+ -Resorption und die K^+ -Ausscheidung (SILBERNAGL u. DESPOPOULOS, 1979).

In der Untersuchung von GORDON und LAVIE (1984) wurden zum ersten Mal beim Hund Messungen dieses Hormons über einen längeren Zeitraum vorgenommen. Eine gewisse Periodizität war erkennbar (Tab. 7a u. b).

Bei schlafenden Männern konnte für Aldosteron ein ultradianer Rhythmus von 90 Minuten festgestellt werden (RUBIN u. Mitarb., 1978).

Kortisol

Der Tagesgang des Kortisols im Plasma wird als ein Musterfall circadianer Rhythmik angesehen, sowohl hinsichtlich seiner bewiesenen endogenen Ursache, wie auch in seiner

Schwingungsbreite, der Differenz zwischen dem circadianen Maximum und Minimum. Dies wurde in zahlreichen Arbeiten für Mensch (ASCHOFF, 1978; CURTIS, 1972) und Nager (HARDELAND u. Mitarb., 1971) wiederholt dokumentiert.

Auch bei einer Reihe von Haussäugetieren konnten signifikante Tag-Nacht-Unterschiede des Plasma-Kortisolspiegels nachgewiesen werden: Pferd (EVANS u. Mitarb., 1977; KIRKPATRICK u. Mitarb., 1977), Schwein (BOTTOMS u. Mitarb., 1972), Rind (THUN u. Mitarb., 1981) und Katze (KRIEGER u. Mitarb., 1968).

Bei der Betrachtung der Schwankungen des Plasma-Kortisols im Blut des Hundes gibt es in der Literatur z.T. widersprüchliche Aussagen. Die mit dem Single-Cosinor analysierten Einzelwerte der Arbeiten von: INABA u. Mitarb. (1983), JOHNSTON und MATHER (1978), ARCANGELI u. Mitarb. (1973), DIGIESI u. Mitarb. (1972) sowie von RIJBERK u. Mitarb. (1968) sprechen übereinstimmend für ein Maximum der Kortisolkonzentration am frühen Morgen, am Ende der Lichtphase, und ein Minimum am Abend (Abb. 2 und Tab. 8 u. 9).

Stellvertretend zeigt die Abb. 4 den Kortisol-Tagesgang von 12 Hunden mit einer Akrophase gegen 4 Uhr 40. Die statistische Auswertung zeigt eine hohe Signifikanz für die berechneten Einzelwerte aus der Untersuchung von ARCANGELI u. Mitarb. (1973). Leider fehlt in dieser Untersuchung der Kortisol-Wert für 4 Uhr.

Auch Arbeiten, die die Tagesrhythmik des Kortisols in der Lichtphase (über ca 12 Stunden) untersuchen, bestätigen die diurnale Tendenz der Sekretion des Hormons (RICHKIND u. EDQVIST, 1973; CAMPBELL u. WATTS, 1973). SCHWARZ-PORSCHÉ u. Mitarb. (1976) sowie BREZNÖCK und MC QUEEN (1969) können dagegen keinen Circadian-Rhythmus finden. Nach Meinung dieser letztgenannten Autoren könnte eine vorhandene Tagesrhythmik durch einen vermutlich kurzfristig fütterungsbedingten Kortisolanstieg überlagert worden sein.

Die Tatsache, daß das Musterbeispiel circadianer Rhythmik beim Hund weniger prominent ist als bei anderen Säugern, ließe sich vielleicht erklären, wenn man das Wach-Schlaf-Verhalten

des Hundes mit in die Überlegungen einbezieht. So bedingt nach ASCHOFF u. Mitarb. (1974) ein Anstieg des Kortisols im Blut ein Aufwachen des Säugetierorganismus, ein Abfall des Kortisols ein Übergehen in die Ruheperiode. Das polyphasische Schlafverhalten des Hundes kann eine Erklärung für die sich z.T. widersprechenden Ergebnisse bieten. Zu dieser Auffassung können auch die Arbeiten von GORDON und LAVIE (1984) sowie von TAKAHASHI u. Mitarb. (1981) beitragen. In diesen Versuchen wurden den Hunden in sehr kurzen Zeitintervallen (≤ 30 Minuten) Blutproben genommen. Bei diesem "Handhabungsstreß" der Tiere durch den Menschen (v.MAYERSBACH, 1974) wird das an sich schon uneinheitliche Schlafverhalten noch mehr durcheinandergebracht.

Im Zusammenhang mit dem Circadian-Rhythmus des Kortisols und möglichen Zeitgebern, die die Rhythmik beeinflussen, muß auf eine Untersuchung von ARCANGELI u. Mitarb. (1973) eingegangen werden.

In diesem Versuch wurden durch eine chirurgische Intervention in der Regio olfactoria bei 5 Hunden die Geruchsknospen entfernt. Der Tagesgang des Kortisols vor der Operation verlief so wie in Abb. 4 dargestellt. 30 Tage post operationem war der Tagesgang des Kortisols invers: Akrophase gegen 20 Uhr, Bathyphase gegen 8 Uhr. 60 bzw. 120 Tage p.op. zeigte sich wieder der gewohnte Rhythmus wie vor der Operation.

Der Verlust eines exogenen Zeitgebers, hier die Geruchsstimuli, könnte nach Meinung der Autoren die Inversion der Kortisol-Periodizität bedingen. Unter den Sinnen steht der Geruchssinn beim Hund an erster Stelle; sie sind "Nasentiere" (GRZIMEK, 1972): Wahrscheinlich wird durch die funktionelle Unordnung im Nervensystem (Entfernen der Geruchsknospen) ein vorübergehendes Ungleichgewicht zwischen exogenen Zeitgebern und endogener Rhythmik hervorgerufen. Nach einer gewissen Erholungsphase können andere Sinnesorgane die fehlende Funktion übernehmen; der endogene Rhythmus kann sich wieder durchsetzen und der Kortisol-Tagesgang zeigt wieder seine gewohnte Akrophase. ASCHOFF (1955) sieht in der Inversion eines Rhythmus lediglich einen Sonderfall einer Phasenverschiebung.

Insulin

VANHELDER u. Mitarb. (1980) finden bei ihren Untersuchungen mit Plasma-Insulingehalt in der V. portae des Hundes ein pulsatives Sekretionsmuster ohne eine bestimmte Beziehung zur Tageszeit zu sehen. Niedriger Plasma-Insulingehalt ($10-25 \mu\text{U/l}$) wechselt mit Picks über $200 \mu\text{U/l}$. 6-7 Hauptsekretionsperioden sind in 24 Stunden bei allen 3 untersuchten Hunden zu beobachten (Tab. 10a u. b). Diese Befunde stimmen mit denen von STAGNER u. Mitarb. (1980) an isolierten Bauchspeicheldrüsen des Hundes überein (Tab. 17a u. b).

Bekannte circadiane Schwankungen des Plasma-Insulins beim Menschen (APFELBAUM u. Mitarb., 1971; ASCHOFF u. Mitarb., 1977; LAKATUA u. Mitarb., 1974; LAMBERT u. HOET, 1966) lassen es gerechtfertigt erscheinen, die gemessenen Einzelwerte beim Hund mit dem Single-Cosinor zu analysieren.

Die Abb. 5 zeigt die berechneten Einzelwerte: hoch-signifikante Akrophase gegen 1 Uhr 15 (23:00-03:45). Der geringe R-Wert erklärt sich aus den großen Schwankungen des Hormons im Pfortaderblut. Die Akrophase beim Hund stimmt mit der Arbeit von APFELBAUM u. Mitarb. (1971): Akrophase beim Menschen gegen 2 Uhr morgens und mit der Untersuchung von LAMBERT und HOET (1966): Lage des zeitlichen Maximums zwischen 3 und 4 Uhr morgens überein. ASCHOFF u. Mitarb. (1977) und LAKATUA u. Mitarb. (1974) finden dagegen Akrophasen um 18 Uhr bzw. um 16 Uhr.

Eine Erklärung für die widersprüchlichen Ergebnisse in den einzelnen Untersuchungen kann ASCHOFF (1979) geben. So kann er deutlich machen, daß der Nahrungsaufnahme beim Menschen die Bedeutung eines Zeitgebers für den Insulin-Tagesgang zukommt. Je nachdem wann und wie oft Zugang zu Mahlzeiten bestand, änderte sich der Rhythmus der Insulin-Sekretion. So erreichte Plasma-Insulin am Morgen einen Pick, wenn die Probanden nur frühstückten; ein Maximum am Spätnachmittag, wenn die Probanden nur zu Abend aßen, und schließlich wies Insulin ein Sekretionsmuster mit starken Schwankungen auf, wenn mehrmals täglich Nahrung aufgenommen wurde. Aus diesem Grund sind die einzelnen Resultate nur bedingt vergleichbar.

Gastrin

Gastrin, ein Peptid-Hormon, regt neben der Sekretion des Magensaftes auch die Magenmotilität an (SIBERNAGL u. DESPOPOULOS, 1979).

SAIK u. Mitarb. (1977) konnten bei gesunden, hungernden Hunden einen Circadian-Rhythmus der Gastrin-Sekretion demonstrieren (Tab 10a u. b). Für die Autoren besteht eine direkte Abhängigkeit vom Rhythmus zum intraluminalen pH-Wert des Magens. Entfernt man nämlich über eine Magenfistel den jeweils sezernierten Magensaft, so verschwindet das bio-periodische Auftreten des Gastrins. Angaben über Akrophasen fehlen in dieser Veröffentlichung.

Auch bei Ratten läßt sich ein Circadian-Rhythmus der Gastrin-Sekretion nachweisen (PANSU u. Mitarb., 1979). Für eine endogene Ursache dieser Periodizität spricht, daß dieser Rhythmus bei hungernden Tieren über 2 Tage persistiert.

Serumelektrolyte

WEERS (1964) untersuchte den Serumspiegel verschiedener Kationen bei Hunden über einen Zeitraum von 72 Stunden unter besonderer Berücksichtigung des Zeitpunktes der Futtergabe (Tab. 10a u. b).

Bei den Versuchen wurde beobachtet, daß ein Tagesrhythmus der Natriumwerte in Abhängigkeit der Futteraufnahme besteht; bei Kalium und Calcium fehlten sie.

Auch der Single-Cosinor bestätigt diese Ergebnisse. Für Versuch a mit dem Fütterungszeitpunkt 12 Uhr ist die berechnete Akrophase mit diesem identisch. Bei Versuch b mit dem Fütterungszeitpunkt gegen Mitternacht (00:00), liegt die Akrophase 3 Stunden vor dem Zeitpunkt der Fütterung gegen 21 Uhr, also auch in Nähe des neuen Fütterungszeitpunktes (Abb. 2). Ebenfalls mit der Cosinor-Methode berechnete Elektrolyte Kalium und Calcium weisen keine signifikanten 24-Stunden-Rhythmen auf.

In einem weiteren Experiment mit Hunden über einen längeren Zeitraum (7 Tage) ging WEERS der Frage nach, inwieweit sich eine abrupte Änderung der Fütterungszeit auf die Serumelektrolytkonzentration auswirkt. In einer Versuchs-

gruppe wurden 4 Hunde an drei Tagen um 12 Uhr und an den folgenden vier Tagen um 18 Uhr gefüttert. Nur Natrium zeigte auch hier einen deutlichen Tagesrhythmus mit einem jeweiligen Maximum der Serumkonzentration zum Zeitpunkt der Fütterung. Mit der Veränderung der Fütterungszeit wird auch das Maximum der Natriumkonzentration im Serum verschoben, allerdings mit einer zeitlichen Verzögerung von 2 Tagen.

Diese Untersuchungen weisen eingehend auf die Bedeutung der Fütterungsperiodik als Zeitgeber auf rhythmische Fluktuationen von bestimmten Blutbestandteilen hin.

UNSHELM und RAPPEN (1968) konnten tageszeitabhängige Schwankungen bei den Serumelektrolyten Natrium, Kalium und Calcium des Rindes nachweisen (Blutentnahme: 08:00-18:00, Δt : 2 Std.). Nach ihrer Meinung handelt es sich dabei um einen endogenen Rhythmus. Auf einen eventuellen Zusammenhang der Abhängigkeit des Tagesrhythmus und dem Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme wurde nicht eingegangen. Eine neuere Arbeit von STÄMPFLI u. Mitarb. (1980) an Milchkühen (Blutabnahme: 04:00-22:30, Δt : 2 Std.) bestätigen den Tagesrhythmus für Kalium und Calcium; der Natriumspiegel des Serums wird nach Meinung der Autoren nicht vom Entnahmezeitpunkt beeinflusst.

Die Arbeit von WONG und KLEIN (1984) kann das Ergebnis von WEERS (1964) bestätigen: die Calciumserumkonzentration zeigt beim Hund keine 24 -Stunden-Periodizität; sie bleibt während 24 Stunden relativ konstant ($12,5 \pm 0,1$ mg/dl über 24 Stunden).

Behandelt man allerdings die Tiere mit radioaktiv markiertem Calcium über einen längeren Zeitraum (Tab. 10a u. b), so findet sich hier sehr wohl ein ausgeprägter Circadian-Rhythmus. Die berechnete Akrophase liegt bei 8 Uhr (Abb. 2).

Der Calciumhaushalt des Organismus ist ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Hormone (Parathormon, Calcitonin, Vitamin-D) und Organen (Knochen, Darm und Niere). Ob es sich bei dem von WONG und KLEIN gefundenen Rhythmus um einen echten endogenen Rhythmus handelt, wie dies bei den Glukokortikoiden bekannt ist (ARCANGELI u. Mitarb., 1973) oder um einen

exogenen Rhythmus auf Grund der Fütterungsperiodizität in diesem Versuch (Futtermittelgabe 1x täglich um 8 Uhr), muß offen bleiben.

Mineralisation des Dentins

Bei der Applikation von Tetracyclinen kommt es neben der therapeutischen Wirkung zu Einlagerungen in Knochen, Zähnen und Nägeln. Tetracycline haben die Fähigkeit mit Calcium Komplexverbindungen einzugehen (FORTH u. Mitarb., 1980). Betrachtet man Zähne von so behandelten Menschen unter UV-Licht, erkennt man diese Einlagerungen in Form von Fluoreszenzbändern (EPKER, 1966).

Diese Eigenschaft des Tetracyclins machten sich A. MIANI und C. MIANI (1971) für ihre Untersuchung an Hundezähne zunutze. Die Cosinor-Analyse der Einzelwerte zeichnet einen hochsignifikanten 24-Stunden-Rhythmus für die Mineralisation des Dentins (Tab. 11a u. b). Da diese Periodizität auch bei verschiedenen Zähnen des gleichen Hundes zu beobachten war, gehen die Autoren davon aus, daß dieses Phänomen auch für andere Knochengewebe zutrifft und dort in ähnlicher Weise abläuft.

Einen Anhaltspunkt für die Erklärung dieses Rhythmus kann vielleicht die Betrachtung des Licht-Dunkel-Wechsels zusammen mit dem Tagesgang der Glukokortikoide und den periodischen "Mineralisationsschüben" im Dentin bieten. Es ist bekannt, daß eine hochdosierte Langzeittherapie mit Nebennierenrindenhormonen hemmend auf die Einlagerung von Calcium in Knochengewebe einwirkt (FORTH u. Mitarb., 1980). So ist die Akrophase des Plasma-Kortisols beim Hund identisch mit der Bathyphase des oben berechneten Rhythmus (in der Morgendämmerung); entsprechend umgekehrt sind die Verhältnisse in der Abenddämmerung. Die Abb. 2 dokumentiert diesen Zusammenhang.

Der Fütterungszeitpunkt und der "Injektionsstreß" bei der Applikation von Tetracyclinen im Versuch müssen bei der Beurteilung des angesprochenen 24-Stunden-Rhythmus in die Überlegungen mit eingeschlossen werden.

Eosinophile Leukozyten

APPEL und HAUSEN (1952) sowie HALBERG u. Mitarb. (1953) beobachteten einen morgendlichen Abfall der Bluteosinophilen bei Hunden in einem Untersuchungszeitraum von 6 bzw. 10 Stunden. Einzelheiten der Versuche sind in Tab. 11a und b festgehalten. Neuere Untersuchungen über den Tagesgang eosinophiler Leukozyten bei Hunden sind aus der zur Verfügung stehenden Literatur nicht ersichtlich.

Diese Befunde würden gut mit denen des Menschen (RENSING, 1973; REINBERG, 1976 u. 1979) und der Labormaus (HALBERG u. Mitarb., 1966) übereinstimmen. So vermindern sich beim gesunden Menschen die Bluteosinophilen während der ersten Morgenstunden (Minimum zwischen 9 und 11 Uhr), um anschließend bis zu einem nächtlichen Maximum anzusteigen. Bei Mäusen, als Vertreter einer nachtaktiven Tierart, verläuft die Eosinophilenkurve um 180° phasenverschoben.

Für dieses tagesrhythmische Verhalten wird der Nebennierenrinde und deren Hormone eine überragende Bedeutung bei der Regulation der Eosinophilenzahl im Blut zugesprochen (HALBERG u. HOWARD, 1958). Die enge Korrelation Bluteosinophile und Plasma-Kortisol wird deutlich, wenn man bedenkt, daß bei Insuffizienz der Nebennierenrinde beim Menschen keine tageszeitabhängigen Schwankungen der Eosinophilenzahl mehr festzustellen sind. Auch kommt es bekannterweise nach Stressituationen bzw. nach Applikation von Glukokortikoiden bei Hunden zu einer Eosinopenie (NIEMAND, 1980).

Der Zusammenhang zwischen morgendlichem Anstieg des Plasmakortisols (Abb. 2) und Abfall der Eosinophilenzahl zur selben Zeit spricht beim Hund für ähnliche Verhältnisse.

Exokrine Pankreassekretion

Die mit dem Single-Cosinor berechneten Einzelwerte der Veröffentlichung von WALDE u. Mitarb. (1978) weisen auf ein Maximum der exokrinen Pankreassekretion in der Nacht hin (Akrophase gegen 1 Uhr 15; von 22:30 bis 04:10 schwankend).

Einzelheiten zu diesem Versuch sind in Tab. 11a und b festgehalten; das berechnete zeitliche Maximum ist in Abb. 2 eingezeichnet. Neben den im Versuch gemessenen Volumina war auch der mit untersuchte Bikarbonatgehalt des Pankreassaftes während der Nachtstunden signifikant erhöht. Die Sekretion der Bauchspeicheldrüse hat zwar den Charakter einer Dauersekretion (Mesor: 94 ml), absolut gesehen wird die Hauptmenge aber nachts sezerniert.

Eine Erklärung dieser Periodizität könnte eventuell durch die Beziehung Futteraufnahme - Verdauungsarbeit gefunden werden. Die Futteraufnahme des Hundes findet hauptsächlich nachmittags bzw. abends statt (Abb. 2), die Hauptsekretion des Pankreas mit Bikarbonat und verschiedenen Verdauungsenzymen ist um einige Stunden postprandial phasenverschoben. Vielleicht besteht auch eine enge Verknüpfung des Rhythmus des exokrinen Anteils der Bauchspeicheldrüse mit bekannten zyklischen Fluktuationen der Sekretion verschiedener Hormone des endokrinen Anteil (Tab 17a u. b).

Mikrofilarien

MANSON war einer der ersten, der 1879 die Periodizität bei Mikrofilarien des Menschen (*Wuchereria bancrofti*) beobachtete und beschrieb (HAWKING, 1967).

Die Cosinor-Analyse der Untersuchung von GRIEVE und LAURIA (1983) zeigt auch beim Hund eine deutliche 24-Stunden-Periodizität der Mikrofilaren (Larve I des Herzwurmes, *Dirofilaria*) im peripheren Blut. Die Abb. 6 zeigt die Cosinor-Graphik dieser Arbeit. Das rhythmische Auftreten der Parasiten mit einem Maximum am Nachmittag ist adaptiert an die als Vektor dienenden Moskito. Diese Arthropoden stechen den Hund vor allem nachmittags und in der Dämmerung (HAWKING, 1967 u. 1971).

Eine Reihe von Experimenten haben gezeigt, daß ein komplexer Zusammenhang besteht zwischen der Sauerstoffspannung des Blutes und dem massenhaften Auftreten der Mikrofilarien im peripheren Blut zu einer bestimmten Tageszeit (Abb. 2). Hohe Sauerstoffspannung (sie ist unterschiedlich während 24 Stunden) ermöglicht es den Parasiten, sich mit

Eigenbewegungen im Blutstrom der kleinen Lungenarterien zu halten. Sinkt die Sauerstoffspannung, sind die Mikrofilarien mehr passiv. Sie werden mit dem Blut über den großen Kreislauf ausgeschwemmt und akkumulieren dann in der Peripherie (CLOUDSLEY-THOMPSON, 1980).

Diese Aussage unterstützt auch ein Versuch mit nachtaktiven Tieren. Inokuliert man Mäuse mit Mikrofilarien, die von infizierten Hunden stammen, so beobachtet man ebenfalls einen 24-Stunden-Rhythmus im Auftreten der Parasiten im peripheren Blut. Nur ist bei diesem Rhythmus die Akrophase entsprechend der nächtlichen Hauptaktivität dieser Tiere um 180° phasenverschoben (GRIEVE u. LAURIA, 1983).

Der Circadian-Rhythmus der Mikrofilarien gestattet der an einen Wirtswechsel gebundenen Parasitose ein zeitlich optimales Übertragungsmuster. So ist der Stechakt des Vektors in tageszeitlichen Einklang gebracht mit dem massenhaften Auftreten der Mikrofilarien.

Elektromyogramm (EMG) der Harnröhre

UEMASU u. Mitarb. (1977) untersuchten elektrische Entladungsabstände an der Harnröhre von Hunden (Tab. 12a u. b). Die mit dem Single-Cosinor berechnete Akrophase ist in Abb. 2 festgehalten. Sie zeigt, daß die Entladungsabstände in der Nacht länger sind als während des Tages. Die Autoren finden außerdem eine Beziehung zu bestimmten Schlaf-Episoden der Tiere.

Renale Exkretion

Schon die 12-Stunden-Untersuchungen von HARTENBOWER u. Mitarb. (1974) über Urinelektrolyte und Nierenparameter weisen beachtliche diurnale Schwankungen auf (Tab. 13a u. b). Besonders treten dabei die Elektrolyte Natrium, Calcium und Phosphor hervor.

So ist die Exkretionsrate von Natrium und Calcium annähernd phasengleich (zwischen 11:00 und 12:00), während Phosphor zum Zeitpunkt des Nadirs der obengenannten Elektrolyte sein Maximum hat (14:00-16:00). Die Autoren meinen, daß sich die Variation durch die Verteilung der Sekretions- und

Resorptionsvorgänge der einzelnen Elektrolyte entlang des Nephrons erklären lassen.

In einem zusätzlichen Versuch wurden 6 Hunden die Nebenschilddrüsen entfernt. Dabei verlief die tagesrhythmische Elektrolytausscheidung bei parathyreoidektomierten Tieren, wenn auch mit kleiner Amplitude, ähnlich wie bei gesunden Tieren. Dies spricht nach Meinung der Autoren dafür, daß das Parathormon die Mächtigkeit der Schwankungen beeinflußt, nicht aber die Elektrolytausscheidung an sich.

Die berechneten Akrophasen der Untersuchung von GORDON und LAVIE (1982) zeigt die Abb. 2; Einzelheiten des Versuchs finden sich in Tab. 12a und b.

Die Ergebnisse unterstreichen eine ausgesprochene 24-Stunden-Periodizität der untersuchten Parameter. Für die Autoren wird die Circadianik der Niere des Hundes durch ein Multi-Oszillatoren-System gesteuert. Nach ihrer Meinung bestehen enge Beziehungen zwischen den Wach-Schlaf-Stadien und den Variationen im Urinfluß und den Elektrolytkonzentrationen. Dabei kann sich der Wach-Schlaf-Rhythmus selbst oder mit ihm andere Körperfunktionen für den Rhythmus der renalen Periodizität verantwortlich zeigen. Dies mag die signifikanten Tag-Nachtunterschiede erklären. Andere Körperfunktionen, die die periodische Nierenfunktion beeinflussen, sind möglicherweise Hormone mit ihren rhythmischen Sekretionsmustern. So wird in Anwesenheit von ADH dem Urin in seiner Passage durch das Nierenmark viel Wasser entzogen (SILBERNAGL u. DESPOPOULOS, 1979). Die angedeutete Circadianik beim Hund (GORDON u. LAVIE, 1984) mit durchweg höherem Gehalt nachts und die berechnete Akrophase für Urin-Volumen (12:00) geben eine plausible Erklärung. Auch die für das Hormon Aldosteron angenommene Periodizität kann weitere Hinweise geben. Aldosteron als Stimuli für salztransportierende Zellen steuert die Na^+ -Resorption und die K^+ -Ausscheidung (SILBERNAGL u. DESPOPOULOS, 1979). Dementsprechend sind die Akrophasen im Versuch von GORDON und LAVIE (1982) für Natrium und Kalium um ca. 180° phasenverschoben: Maximum für Kalium 1 Uhr morgens; Maximum für Natrium 13 Uhr (Abb. 2).

Die tageszeitlichen Schwankungen von Natrium und Kalium aus der Arbeit von HARTENBOWER u. Mitarb. (1974) und die tages-nachtzeitlichen Schwankungen der selben Elektrolyte aus der Untersuchung von GORDON und LAVIE (1982) lassen sich gut in Einklang bringen:

	HARTENBOWER u. Mitarb.	GORDON u. LAVIE
Natrium	Maximum 12:00-13:00	Akrophase 15:00
Kalium	tagsüber keine großen	Akrophase 01:00
Schwankungen		

Die ausgeführten Überlegungen stehen im Widerspruch zu Untersuchungen von HAWKING (1971). Dabei handelt es sich aber um Voruntersuchungen und außerdem werden keine Angaben über Einzelheiten gemacht (Tab. 12a u. b).

HEIDERMANNS und KIRCHNER-KÜHN (1962) können schließlich mit ihrer Veröffentlichung deutlich machen, daß eventuell das Wetter einen gewissen Einfluß auf die Nierenleistung hat. So finden sie bei ihren Hunden einen angedeuteten gleichsinnigen Verlauf der Umgebungstemperatur und der 17-Ketosteroid-Ausscheidung sowie dem Luftdruck und der Kortikoid-Ausscheidung im Urin.

Der Circadian-Rhythmus für Urinfluß und andere Nierenparameter beim Menschen hat endogenen Charakter. Dies können CONREY und MILLS (1970) in ihren Ausführungen dokumentieren.

Diese beschriebenen Befunde sprechen für ähnliche Verhältnisse beim Hund.

3.1.3.2. CIRCADIAN-RHYTHMUS UND ERNÄHRUNG

Verschiedene Arbeiten konnten beim Hund zeigen, daß es im Organ Magen rhythmische Variablen gibt, die in direkter Abhängigkeit zum Zeitpunkt der Fütterung stehen. Es handelt sich dabei nicht etwa um zufällige Erscheinungen; noch nach 3 Wochen wurden sie in gleicher Weise nachgewiesen werden (ITOH u. Mitarb., 1977).

Die Cosinor-Analyse der Einzelwerte aus der Untersuchung von ATOBE u. Mitarb. (1978) gibt 16 Stunden nach der Futteraufnahme ein Maximum der elektrischen Potentiale in der glatten Muskulatur des Hundemagens an (Abb. 8).

Auch der Verlauf der Magentemperatur weist die Form eines Circadian-Rhythmus auf. Diese Periodizität ist direkt abhängig vom Fütterungszeitpunkt, aber völlig unabhängig von tages- und nachzeitlichen Schwankungen der Umgebungstemperatur (YAMASHITA u. Mitarb., 1978). Außerdem besteht nach Meinung der Autoren eine Korrelation zwischen Magentemperatur und Magenbewegung.

ITOH u. Mitarb. (1977) demonstrieren bei Hunden zum ersten Mal einen 24-Stunden-Rhythmus der Magenbewegung. Die Tiere wurden immer zum selben Zeitpunkt gefüttert und über 3 Wochen kontinuierlich beobachtet. Bei diesem konstanten Fütterungsprogramm konnten immer wieder 3 Phasen der Magenmotorik nachgewiesen werden: eine digestive, interdigestive und intermediäre Phase. Einzelheiten über diese Phasen sind in der Tab. 13a und b festgehalten. Paradox mag erscheinen, daß es im leeren Magen besonders in der interdigestiven Phase (19-22 Stunden postprandial) zu sehr starken Kontraktionswellen kommt. Die Autoren kommen zu dem Schluß, daß diese Kontraktionen dazu dienen Schleim und desquamierte Epithelzellen der Magenwand in den Zwölffingerdarm abzuführen, um damit den Magen für die nächste "Mahlzeit" zu präparieren. Das zeitliche Maximum dieser Kontraktionen stimmt überein mit dem zeitlichen Maximum der elektrischen Potentiale des Elektromyogramms des Magens (16:00).

Auch bei Katzen ließ sich ein Circadian-Rhythmus der Magenbewegungen und des Elektromyogramms des Magens feststellen. Allerdings konnten bei Feliden keine kontraktiven (bzw. interdigestive) von nichtkontraktiven (bzw. digestive) Phasen unterschieden werden. Eine Beziehung zum Wach-Schlaf-Rhythmus der Tiere bestand (FUJITANI und HOSOGAI, 1983).

In einer späteren Arbeit konnten ITOH u. Mitarb. (1980) deutlich machen, daß der Rhythmus der Magenmotorik mit Schwankungen des pH-Wertes im Duodenum korreliert ist. Entsprechend der dreiphasigen Magenmotilität ändert sich der pH-Wert im Zwölffingerdarm in 3 Stufen: schwach sauer, stark sauer und alkalisch. Einzelheiten über diesen Versuch gibt Tab. 15a und b. Die berechnete Akrophase der Amplitude des pH-Wert-Wechsels ist in Abb. 7 eingezeichnet.

GORIYA u. Mitarb. (1981) untersuchten den Einfluß von zwei verschiedenen Futterzubereitungen (kleine und große Diät) auf das Metabolisierungsprofil von 13 verschiedenen Aminosäuren im Plasma (Einzelheiten in Tab. 15a u. b). Der Plasmaspiegel verlief unabhängig von der Futterzusammensetzung bei allen Aminosäuren in 24 Stunden in ähnlicher Weise.

Die mit der Cosinor-Methode analysierten Einzelwerte zeigen bei allen Aminosäuren eine einheitliche Tendenz mit einem Maximum 5-10 Stunden postprandial; für die große Diät war ein signifikanter Rhythmus bei den Aminosäuren: Serin, Valin, Threonin, Glycerin und Thyronin nachzuweisen (Abb. 7).

Die genannten Untersuchungen unterstreichen, daß unter standardisierten Fütterungsbedingungen einzelne Funktionen des Magens und des Duodenums zeitlich aufeinander abgestimmt sind. Die besprochenen Rhythmen werden vermutlich durch den Zeitpunkt der Fütterung maßgeblich synchronisiert.

3.1.3.3. ULTRADIANE RHYTHMEN

Ernährungsverhalten

Die Bedeutung des Lichtes als möglicher Zeitgeber für Futter- und Wasseraufnahme des Hundes unterstreichen ARDISSON u. Mitarb. (1974). Bei ihrem Versuch ist es ihnen möglich, mit einem 6-Stunden-Lichtprogramm (L 6:D 6) ein ultradianes Ernährungsverhalten beim Tier zu induzieren (Tab. 16a u. b). Dieser neu entstandene Rhythmus läuft über 12 Stunden. Dabei trinkt das Tier mehr Wasser und nimmt, im Vergleich zum gewohnten 24-Stunden-Rhythmus, weniger Futter zu sich. Das neue Verhaltensmuster persistiert während des gesamten Untersuchungszeitraumes (2 Monate).

Wach- und Schlafverhalten

LUCAS u. Mitarb. (1977) können an 6 Pointer-Hunden (Messungen: EEG Elektroenzephalogramm, EMG Elektromyogramm der Nackenmuskulatur, EOG Elektrookulogramm) während einer 24-Stunden-aufzeichnung verschiedener Gehirnaktionsströme unterschiedliche REM-Schlafzyklen beobachten (REM 'Rapid Eye Movement'; bestimmte Schlafphasen, die mit raschen Augenbewegungen verbunden sind). Einzelheiten über diese Schlaf-Episoden finden sich in Tab. 16a und b.

Vergleichbare Schlaf-Episoden wurden bei EEG-Studien der Katze beobachtet (LUCAS u. STERMAN, 1974).

Bei Untersuchungen des Menschen hat sich herausgestellt, daß bei Messungen mit dem EEG bestimmte Phasen des REM- bzw. NREM-Schlafes (NREM 'Non Rapid Eye Movement') zyklisch verlaufen (KINNER, 1981).

Herz-Kreislaufparameter

Besonders deutlich lassen sich ultradiane Oszillationen bei Herz-Kreislaufparametern demonstrieren.

SHIMADA und MARSH (1979) untersuchten Schwankungen bei verschiedenen kardiovaskulären Parametern: arterieller Blutdruck, Herzminutenvolumen, Herzfrequenz und peripherer Widerstand. Einzelheiten sind in Tab. 16a und b festgehalten. Für alle Parameter wurden Oszillationen mit einer Periode von ca. 90

Minuten gefunden; dabei oszillierten der arterielle Blutdruck, das Herzminutenvolumen und die Herzfrequenz in Phase, während dazu der periphere Widerstand um 63° phasenverschoben war. Das Renin-Angiotensin-System kam nach Meinung der Autoren nicht als möglicher Zeitgeber dieser Oszillationen in Frage. Auch bei niedrigem Natrium-Serumspiegel (er wurde erzeugt durch eine Natrium-Mangeldiät) blieb die Frequenz des arteriellen Blutdruckes gleich.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen LIVNAT u. Mitarb. (1984). Sie konnten bei gesunden Hunden zeigen, daß der arterielle Blutdruck und die Herzfrequenz mit einer Periode von 1-2 Stunden (60 ± 18 Minuten) oszillieren; beide Parameter standen in direkter Phasenbeziehung. Es wurde weiter beobachtet, daß bei Applikation eines zentralwirksamen α -Sympathomimetikums (Clonidin 200 µg/kg) die Amplituden der ultradianen Rhythmen signifikant verkleinert wurden. Dies ist, so meinen die Autoren, ein Beweis dafür, daß das zentrale Nervensystem für beide Oszillationen verantwortlich ist.

Die gefundenen Ergebnisse stehen in gutem Einklang mit dem Befund beim Menschen: Bioperiodizität der Herzfrequenz mit 90 Minuten (ORR u. HOFFMAN, 1974).

Hormone

Die meisten Hormone erscheinen im Plasma in einer schnellen Folge sekretorischer Schübe, die sich bei sehr häufigen Blutentnahmen (± 1 Stunde) erfassen lassen.

Das bekannteste Beispiel hierfür ist das episodische Sekretionsmuster des Plasma-Kortisols beim Menschen (WEITZMAN u. Mitarb., 1971); auch bei einer Reihe anderer Hormone (STH, LH, Prolactin, Testosteron) konnte dies nachgewiesen werden (ASCHOFF, 1979).

Beim Hund gibt es auch einige Untersuchungen, die schubweises Sezernieren von Hormonen beschreiben. INABA u. Mitarb. (1983) finden pulsative Hormonsekretion bei Plasma-Kortisol. GALICICH u. Mitarb. (1964) haben bei 17-Hydroxy-Kortikosteroid an anästhesierten Hunden, neben der circadianen Variation, einen ultradianen Rhythmus mit einer Frequenz

von 3-4 Stunden pro Zyklus nachgewiesen. Weitere Angaben in dieser Arbeit fehlen.

Das Parathormon, ein für den Calcium-Haushalt wichtiges Hormon der Nebenschilddrüse, hat beim Hund ein ultradianes Sekretionsmuster: Zyklus alle 12 Minuten (FOX u. Mitarb., 1981).

Beim Menschen wurden, neben Circadian-Rhythmen auch Periodizitäten gefunden, die kürzer sind als 24 Stunden (KRIPKE u. Mitarb., 1978); eine gewisse Beziehung zum Wach-Schlafrhythmus bestand.

In vitro Versuche an der isolierten Bauchspeicheldrüse des Hundes, also ohne Einfluß der Leber und des zentralen Nervensystems, demonstrieren für die Hormone Insulin, Somato-statin und Glukagon zyklische Fluktuationen (STAGNER u. Mitarb., 1980). Gewisse Phasenbeziehungen bestehen zwischen den einzelnen Hormonen. Die Versuche wurden bei einer konstanten Glukose-Perfusion (80 mg/100ml) über einen Zeitraum von 200 Minuten durchgeführt (Tab. 17a u. b). Steigerte man die Glukosekonzentration auf 200 mg/100ml, so persistierte der Insulin-Zyklus; gleichzeitig wurde der Mesor erhöht.

Diese in vitro Untersuchungen könnten darauf hindeuten, daß das Pankreas in vivo eine Schrittmacher-Funktion für die Sekretion von Bauchspeicheldrüsenhormonen hat (ASCHOFF, 1979).

Freie Fettsäuren

SMITH u. Mitarb. (1977) finden in ihren Untersuchungen mit hungernden Hundenganz schwach angedeutete rhythmische Fluktuationen der freien Fettsäuren im Plasma. Ob es sich nur um "physiologisches Rauschen" handelt, um Instabilität im Fettstoffwechsel oder um wirkliche Rhythmen können die Autoren nicht klären (Tab. 17a u. b).

Beim Menschen sind ultradiane Oszillationen der freien Fettsäuren im Plasma mit einer Frequenz von einem Zyklus pro Minute bekannt (COURT u. Mitarb., 1971).

Bei der Taube schließlich fanden JOHN und GEORGE (1972) einen Circadian-Rhythmus der Konzentration der freien Fettsäuren im Plasma und im M. pectoralis.

Renale Exkretion

Neben dem Circadian-Rhythmus verschiedener Nierenparameter beim Hund lassen sich auch ultradiane Komponente für Urinfluß und Urin-Osmolarität (200 Minuten/Zyklus) nachweisen (GORDON u. LAVIE, 1984). In der Untersuchung wird weiter herausgefunden, daß beim Hund weder Hormone noch der Wach-Schlafzyklus einen Einfluß haben auf diesen Ultradian-Rhythmus. Ein möglicher nervaler Mechanismus, der diese kurzschwingenden Bioperiodizitäten steuert, wird diskutiert (Tab. 18a u. b).

Beim schlafenden Menschen wurden ultradiane Rhythmen für Urinfluß und Urin-Osmolarität gefunden (Rhythmus alle 100 Minuten). Beide Parameter hatten einen phasenverschobenen Rhythmus und beide wurden von den mituntersuchten Schlaf-Episoden synchronisiert (MANDELL u. Mitarb., 1966).

3.1.3.4. CIRCADUODECIDIAN-RHYTHMUS (12-Tagesrhythmus)

Die Cosinor-Analyse bestätigt die Aussage verschiedener Autoren (DALE u. Mitarb., 1972; HAMMOND u. DALE, 1980; LUND u. Mitarb., 1967; YANG u. Mitarb., 1982): bei Silber-grauen Collies sind neutrophile Granulozyten während 2-3 Tagen in 12-Tagesintervallen fastvöllig aus dem Blut verschwunden (Abb. 11). Auch andere im Knochenmark gebildete Blutzellen unterliegen dieser periodischen Schwankung von ca. 12 Tagen: Lymphozyten, Monozyten, Retikulozyten und Thrombozyten (Abb.12).

Die Abb. 10 zeigt die berechneten Akrophasen der einzelnen Blutzellen, d.h. sie beschreibt den Zeitraum in welchem man vermehrt auf entsprechende Zellen im Blut trifft. Diese Betrachtungsweise gestattet es weiter zu zeigen, daß alle untersuchten Zellen in einer gewissen Phasenbeziehung zueinander stehen; so laufen beispielsweise Lymphozyten und Monozyten annähernd in Phase, während der Rhythmus der neutrophilen Granulozyten um rund 130° zu den oben genannten Zellen phasenverschoben ist. Anders ausgedrückt: nicht zum gleichen Zeitpunkt treten alle zyklisch schwankenden Blutzellen vermindert auf, sondern jeder Zelltyp hat im 12-Tagesrhythmus seine eigene Akro- bzw. Bathyphase.

3.1.3.5. CIRCANNUALE RHYTHMEN

Wasser- und Futteraufnahme

ARDISSON u. Mitarb. (1974) untersuchten den saisonalen Einfluß auf das Ernährungsverhalten beim Hund. Sie registrierten dazu jeweils ca. 1,5 Monate im Sommer und im Winter die Wasser- und Futteraufnahme eines Tieres. Das Lichtprogramm entsprach dem natürlichen Licht der Jahreszeit. Die Raumtemperatur und relative Luftfeuchtigkeit wurden im Versuch konstant gehalten. (Tab. 20a u. b).

Die stündlichen Maximalwerte in den beiden Jahreszeiten waren für Wasser und Futter annähernd identisch; im Sommer gegen 22 Uhr, im Winter gegen 20 Uhr. Diese leichte Verschiebung läßt sich nur schwer interpretieren (Änderung des Licht-Dunkel-Wechsels?). Nach Meinung der Autoren ist zum einen der Untersuchungszeitraum zu kurz gewählt, um auf die gesamte Jahreszeit extrapolieren zu können, zum anderen sollten mehr Tiere zur Untersuchung kommen.

Bei Ratten beobachteten RIETVELD u. Mitarb. (1980) über einen Zeitraum von 13 Monaten unter konstanten Licht- und Umweltbedingungen saisonbedingte Schwankungen der Nahrungsaufnahme: Minimum im August, Maximum im Januar und Februar. Die Abnahme der Futteraufnahme im Hochsommer wird hauptsächlich durch die Verringerung der nächtlichen Aktivität der Tiere verursacht. RIETVELD u. Mitarb. äußern die Vermutung, daß eine mögliche Korrelation zwischen der Beobachtung der jahreszeitlichen Änderung der Futteraufnahme und den saisonbedingten Variationen des Noradrenalingehaltes des Gehirns besteht.

Fortpflanzung

Der Hund ist das älteste Haustier. Durch die Domestikation, so meint JANIÁK (1975), änderte sich sein Geschlechtsleben.

Welchen Einfluß die Jahreszeit auf das Fortpflanzungsgeschehen hat, soll am Beispiel nichtdomestizierter Caniden

diskutiert werden.

GIPSON u. Mitarb. (1975) untersuchten Hoden und Uteri von freilebenden Kojoten (*Canis latrans*) in Arkansas (USA) über einen Zeitraum von 3,5 Jahren (Tab. 20a u. b). Die analysierten Einzelwerte mit dem Single-Cosinor sind als Fortpflanzungskoeffizient 'Hoden- und Uterusgewicht' in Abb. 13 eingezeichnet. Die Kojoten zeigen, ähnlich wie der Wolf (*Canis lupus*) (GRZIMEK, 1972), eine an die Jahreszeit gebundene sexuelle Aktivität: vor allem im Frühjahr. Dies ist sinnvoll, da die Nachkommenschaft dann zu einer Zeit geboren wird, in welcher die Ernährungsgrundlage qualitativ und quantitativ am günstigsten ist (IMMELMANN, 1967).

Zum Teil widersprüchlich sind die Angaben über das jahreszeitliche Fortpflanzungsvermögen des Haushundes (*Canis familiaris*).

Nach SOKOLOWSKI (1973) haben die Jahreszeiten keinen Einfluß auf den Zyklus der Hündin. Auch beeinflusst ein unterschiedliches Beleuchtungsprogramm die Östrus-Aktivität nicht (Tab. 20a u. b).

Anders ist das Ergebnis der Untersuchung von TSUJI u. Mitarb. (1982). In einem Versuch beobachteten sie über 2000 Zyklen bei Beaglen in einem Zeitraum von 10 Jahren. Die Tiere waren den natürlichen saisonalen Schwankungen ausgesetzt: also Licht und Temperatur entsprechend der Jahreszeit (Tab. 20a u. b). Das Ergebnis (Single-Cosinor-Auswertung) zeigt die Abb. 14 im Chronogramm 1 bzw. Chronodesm 1: maximale sexuelle Aktivität im Monat Mai und Juni. In einem weiteren Experiment wurde eine Beagle-Kolonie künstlichen Umweltbedingungen ausgesetzt (über das Jahr hinweg gleichbleibendes Lichtprogramm und konstante Raumtemperatur): Das Ergebnis dieses Versuchs (Single-Cosinor) ist in Abb. 14 im Chronogramm 2 bzw. Chronodesm 2 abgebildet: keine signifikante Beziehung der Häufigkeit der Zyklen zur Jahreszeit - relativ gleichmäßige Verteilung der sexuellen Aktivität das ganze Jahr über.

In einer anderen Untersuchung stellten CHRISTIE und BELL (1971) bei einer Umfrage bei rund 200 Hundezüchtern in England und Wales fest, daß die Fortpflanzungsaktivität im Frühjahr deutlich größer ist als zu einer anderen Jahreszeit (Tab. 21a u. b). Die Abb. 13 zeigt die berechnete Akrophase:

Ende Februar bis Mitte Mai. Sie liegt damit nur etwas phasenverschoben zu dem zeitlichen Maximum der Untersuchung von TSUJI u. Mitarb. (1982).

Diese Untersuchungen machen deutlich, daß das Licht ein wichtiger Stimulus für den Eintritt der Hitze bei der Hündin ist. HARROP (1966) geht noch einen Schritt weiter; er meint, daß neben dem Licht auch die Ernährung und die Umgebungstemperatur von Bedeutung ist. So soll nach seiner Meinung gehaltvolles Futter, insbesondere kurz vor Beginn der Hitze, ein Ansteigen der Follikelrate bewirken; kühle Umgebungstemperatur im Zusammenhang mit wenig Futter ein Ausbleiben des Zyklus zur Folge haben.

HORMONE

LH und Testosteron

Die Hormone LH und Testosteron werden beim Hund, wie schon bei den ultradianen Rhythmen diskutiert, in Sekretionsschüben in das Blut abgegeben, ohne daß sich ein Tagesgang abzeichnet (DE PALATIS u. Mitarb., 1978).

Dagegen zeigen beide Hormone erhebliche jahreszeitliche Schwankungen. LH weist ein zeitliches Maximum (Single-Cosinor) in den Monaten November bis April auf. Testosteron bleibt während des Jahres relativ konstant, um dann in den Monaten August, September, Oktober signifikant anzusteigen (Single-Cosinor). Beide berechneten Akrophasen aus der Untersuchung von FALVO u. Mitarb. (1980) sind in der Abb. 13 festgehalten.

Auch BUTLER und WRIGHT (1981) bestätigen den Anstieg von Testosteron im Sommer (berechnetes zeitliches Maximum): Mitte August. Die Autoren vermuten einen Zusammenhang zwischen der Akrophase des Testosterons und dem Haarwachstum.

Diese Beobachtung, daß das Plasma-Testosteron beim Haushund (*C. familiaris*) einen signifikanten Anstieg im Spätsommer hat, könnte nach Meinung von FALVO u. Mitarb. (1980) ein Hinweis für die ursprüngliche Fortpflanzungsaktivität der Caniden (wie bei *C. latrans* und *C. lupus*) sein.

Entsprechende Untersuchungen beim Menschen, die sich mit circannualen Rhythmen der Hormone LH und Testosteron beschäftigen, stehen in gutem Einklang mit denen des Hundes; Akrophase für LH: Mitte Januar - Ende April, Akrophase für Testosteron: August - Ende November (REINBERG, 1979).

Insulin und Glukose

Insulin und Glukose unterliegen beim Hund deutlich saisonalen Variationen (FISCHER u. Mitarb., 1977). Die Abb. 15 zeigt die Cosinor-Graphik für Plasma-Insulinaktivität in einem Zeitraum von 5 Jahren. Das Maximum liegt in den Monaten März und April. Ähnlich verhält es sich bei Plasma-Glukose: Maximum in den Monaten Januar, Februar und März. Beide Maxima sind in der Akrophasentafel Abb. 13 festgehalten. Dieses parallele Verhalten beider Parameter (sie liegen beide annähernd in Phase) spricht für ihre gegenseitige funktionelle Abhängigkeit. Die geringen R-Werte für Insulin mit 33,7% bzw. für Glukose mit 19,3% deuten daraufhin, daß neben der jahreszeitlichen Schwankung zusätzliche Schwingungen existieren, die entweder eine kleinere oder größere Periodendauer besitzen als 12 Monate.

Jahreszeitliche Schwankungen bei Insulin und Glukose sind auch bei anderen Spezies beschrieben worden: für Insulin beim Menschen (FAHLEN u. Mitarb., 1971) und bei der Ratte (NOWLAND u. NOWELL, 1968). Bei der Durchführung des Glukose-Toleranz-Testes beim Menschen beobachtete man signifikante saisonale Unterschiede in der Utilisation (CAMPELL u. Mitarb., 1975).

Mikrofilarien

Mikrofilarien haben sich nicht nur in Form eines 24-Stunden-Rhythmus (massenhaftes Auftreten im peripheren Blut zu einem bestimmten Zeitpunkt) an ihren Vektor (Moskito) angepaßt; sie unterliegen auch saisonalen Schwankungen im Blut, wie dies Abb. 16 deutlich machen kann. Mit *Dirofilaria immitis* und *D. repens* infizierte Hunde wurden über 4 Jahre im 14-tägigen Abstand untersucht (Tab. 21a u. b). Unabhängig vom Geschlecht der Hunde ist der stärkste Anstieg in den Monaten August und

Anfang September zu beobachten. Diese mit dem Single-Cosinor berechnete Jahreszeit stimmt überein mit der Schwärmzeit der Vektoren in nördlichen Klimazonen (HAWKING, 1967 u. 1971). Der relativ niedrige R-Wert von 42,5% in der Analyse ist durch den geringen Maximalwert der Mikrofilarien in den Monaten Juli, August und September des ersten Jahres post infectionem mit "nur" 200 Filarien pro 20 mm³ zu suchen. In den drei darauffolgenden Jahren sind die Mikrofilarien ausschließlich in der Größenordnung von über 600, 550 bzw. 500 Larven pro 20 mm³ zu finden.

Der Mechanismus dieser saisonalen Variation ist unbekannt. Der Autor meint, daß vielleicht das längere Tageslicht oder die kürzere Phase der Dunkelheit im Sommer Effekte im endokrinen System des Hundes auslöst, die dann ihrerseits den adulten weiblichen Wurm zu vermehrter Produktion von Mikrofilarien induziert.

Die circadiane und circannuale Periodizität der Mikrofilarien im Auftreten im peripheren Blut des Hundes ergänzen sich so, entsprechend dem Übertragungsmuster dieser Parasitose, biologisch sinnvoll.

Haarwachstum und Haarwechsel

Wie die Fortpflanzung, so ist auch der Haarwechsel bei Tieren eine annähernd regelmäßig wiederkehrende Lebenserscheinung (IMMELMANN, 1967). Die meisten Haussäugetiere, wie auch der Hund, besitzen im Sommer ein kurzes, straff anliegendes, im Winter ein längeres, rauher erscheinendes Fell (WESTENDORF, 1974).

STAFFORST (1984) untersuchte das Haarwachstum von 4 Hunden verschiedener Rassen über 1 Jahr. Beim monatlichen Scheren einer 10 cm² großen Fellfläche an der seitlichen Brustwand wurden das Gewicht und die Haarlänge bestimmt (Tab. 22a u. b). Mit dem Single-Cosinor berechnete Einzelwerte zeigten bei einer Collie-Hündin einen 1-phasischen Jahresrhythmus im Haarwachstum. Die berechneten Akrophasen sind in Abb. 13 eingezeichnet: Maximum für das Haargewicht (g pro Monat) im September, Maximum für die Haarlänge Anfang November. Die 3 anderen Tiere in

dieser Untersuchung hatten dagegen ein besonders intensives Haarwachstum im Februar und im Sommer.

Diese Ergebnisse stimmen z.T. mit denen der Arbeit von GUNARATUAM und WILKINSON (1984) überein. Sie finden bei Mischlingen einen höheren Mittelwert der Wachstumsrate der Haare im Sommer als im Winter. Die Beobachtungszeit war in diesem Versuch (6 Wochen im Sommer und 6 Wochen im Winter) recht kurz gewählt.

Bei der Intensität des Haarwachstums werden ebenfalls saisonale Unterschiede festgestellt. AL-BAGDADI u. Mitarb. (1977) konnten bei Beagle-Hunden geringes Haarwachstum im Frühjahr und Herbst, kräftiges Haarwachstum im Winter und Sommer feststellen. Einzelheiten dieser Untersuchung sind in Tab. 22 beschrieben.

HALE (1982) beobachtete bei einem Alsatian (Schäferhund) den Haarausfall. Dieses Tier hatte in den ersten 3 Jahren einen dreimaligen, später einen zweimaligen Haarwechsel pro Jahr. Der größte Haarwechsel trat jeweils in der Zeit des Proöstrus auf. Daraus schließt die Autorin, daß vor allem weibliche Geschlechtshormone einen entscheidenden Einfluß auf den Haarwechsel haben.

Zusammenfassend läßt sich über das Wachstumsverhalten der Hundehaare sagen, daß Hunde die Körperbehaarung vorwiegend periodisch und in gewisser Abhängigkeit zur Jahreszeit wechseln. Die Domestikation, so meint RAUSHENBACH (1974), mag dazu geführt haben, daß früher bestehende biologische Rhythmen bei Haustieren durch die Manipulation der natürlichen Selektion durch den Menschen nicht mehr in allen Fällen deutlich erkennbar sind.

3.2. EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

3.2.1. EINLEITUNG

Im experimentellen Teil dieser Arbeit wurden bei 3 Hunden verschiedene Blutbestandteile auf mögliche tages- und nachtzeitliche Schwankungen hin untersucht; die Aktivitäten der:

GOT (Glutamat-Oxalazetat-Transaminase; neue Bezeichnung: Asparat-Aminotransferase; EC (Enzym-Commission)-Nr. 2.6.1.1)

GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase; neue Bezeichnung: Alanin-Aminotransferase; EC-Nr. 2.6.1.2)

GLDH (Glutamat-Dehydrogenase; EC-Nr. 1.4.1.3)

AP (Alkalische Phosphatase; EC-Nr. 3.1.3.1)

LDH (Lactat-Dehydrogenase; EC-Nr. 1.1.1.27)

α -HBDH (α -Hydroxybutyrat-Dehydrogenase; Lactat-Dehydrogenase-1-Isoenzym; EC-Nr. 1.1.1.27)

CK (Creatin-Kinase; EC-Nr. 2.7.3.2)

sowie die Konzentrationen von:

KREATININ und

CHOLESTERIN.

Außerdem wurde der HÄMATOKRIT untersucht.

Da es nicht möglich war, unmittelbar nach jeder Blutentnahme die Enzymaktivitäten bzw. die Konzentrationen von Kreatinin und Cholesterin zu bestimmen, wurden die gewonnenen Seren jeweils über 24 Stunden gesammelt, im Kühlschrank verwahrt (+4°C) und dann untersucht.

Es ist bekannt, daß Seren bis zur Enzym-Aktivitätsbestimmung nicht unbegrenzt aufgehoben werden können (E. SCHMIDT u. F.W. SCHMIDT, 1973). In den Arbeitsanleitungen der Mikroteste (Firma Boehringer, Mannheim) für den Autoanalyser Modell Hitachi 705 werden unterschiedliche Angaben über den Aktivitätsabfall der Serumenzyme und die Haltbarkeit von Kreatinin und Cholesterin bei der Verwahrung des abgetrennten Serums im Kühlschrank bei +4°C gemacht. In Tab. 23 sind diese

Angaben zusammengestellt.

SERUM- ENZYME	Aktivitäts- abfall	SERUM- BESTANDTEILE	Haltbar- keit
GOT	nach 3 Tagen: 8%	KREATININ	24 Stunden
GPT	nach 3 Tagen: 10%	CHOLESTERIN	6 Tage
GLDH	nach 3 Tagen: 5%		
AP	nach 7 Tagen: 0%		
LDH	nach 3 Tagen: 8%		
α -HBDH	nach 7 Tagen: 5%		
CK	nach 7 Tagen: 2%		

Tab. 23: Angaben über Haltbarkeit von Blutbestandteilen bei der Verwahrung im Kühlschrank bei 4°C (aus den Arbeitsanleitungen der Mikroteste der Firma Boehringer, Mannheim für den Autoanalyser Modell Hitachi 705).

Einige selbst durchgeführte Vorversuche bestätigten diese Angaben.

3.2.2. MATERIAL UND METHODEN

Versuch: Untersuchung über tages- und nachtzeitliche Schwankungen von Blutbestandteilen des Hundes.

Versuchstiere

Die Untersuchungen wurden an 3 Hunden des Instituts für experimentelle Chirurgie der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München vorgenommen. Die Tiere stammten alle vom gleichen Händler:

1. Schäferhund, weiblich, 28 kg, ca. 1,5 Jahre,
2. Beagle-Hund, weiblich, 17 kg, ca. 3 Jahre und
3. Beagle-Hund, weiblich, 21 kg, ca. 3 Jahre.

Die Tiere waren gesund. Die Hunde kamen ca. 1 Woche vor Versuchsbeginn vom Händler in das Institut. Dadurch hatten sie Gelegenheit, sich an die Haltung im Hause, den Arbeitsrhythmus, die Ernährung und die Tierpfleger zu gewöhnen.

Haltung und Ernährung

Die Tiere fanden Platz in einer separaten Abteilung des Instituts. Die zwei Beagle-Hündinnen waren zusammen untergebracht - sie hatten schon beim Händler zusammengelebt. Die Schäferhündin war allein in einer Box untergebracht.

Der Versuchsraum wurde nur mit künstlichem Licht beleuchtet. Die Lichtzeit (L) war von 07:00-19:00, die Dunkelzeit (D) von 19:00-07:00 mit jeweils fließendem Übergang (L 12:D 12). Die Maximallichtstärke betrug ungefähr 500 Lux. Die Raumtemperatur mit $22 \pm 1^\circ\text{C}$ und einer relativen Luftfeuchtigkeit von ca. 75% wurde konstant gehalten. Beim Reinigen am Vormittag stieg die relative Luftfeuchtigkeit kurzzeitig auf über 90%.

Gefüttert wurden die Tiere 1 mal täglich gegen 10 Uhr. Die Futtermenge war reichlich bemessen und bestand aus Doccoflocks^R (Firma Milki-Fit-A Werke, 8859 Burgheim) vermischt mit gekochtem Rindfleisch. Wasser stand den Tieren ad libitum zur Verfügung. Täglich um 7 Uhr 30 fand eine gründliche Reinigung mit Desinfektion der Boxen statt; dabei wurden die Tiere auf den Gang gelassen. Gegen 15 Uhr wurde die Box ein weiteres Mal gereinigt.

Blutentnahme

Die Blutentnahme erfolgte durch Punktion aus der Vena cephalica antibrachii. Die Hunde waren dabei keiner größeren Zwangsmaßnahme unterworfen. Die entnommene Blutmenge betrug im gesamten Versuchsprogramm je Probe pro Tier 6-10ml. Nach Abzentrifugieren wurden die Seren im Kühlschrank ($+4^\circ\text{C}$) verwahrt.

Entnahmezeiten

Die erste Probennahme erfolgte um 10 Uhr des ersten Versuchstages. Um ein Tages- und Nachtprofil erhalten zu können, wurde tagsüber alle 4 Stunden (± 15 min.) und nachts alle 6 Stunden (± 15 min.) Blut entnommen. Die Abnahmezeiten waren wie folgt über 24 Stunden verteilt: 10, 14 und 18 Uhr; danach 24 und 6 Uhr - und wieder 10 Uhr usw. Die Versuchsreihe erstreckte sich über drei aufeinanderfolgende Tage. Inse-

samt waren dies 16 Proben pro Tier.

Die zwei Beagle-Hündinnen wurden zweimal im Versuch zur Blutentnahme verwendet; zwischen beiden Probennahmen war eine Woche Pause. Der Schäferhündin war separat zu einem früheren Zeitpunkt Blut abgenommen worden.

Methodik der Laboruntersuchungen

Hämatokrit: Der Hämatokrit (%) wurde nach der Mikromethode unmittelbar nach jeder Blutentnahme als Doppelprobe bestimmt.

Die Untersuchung der Blutbestandteile erfolgte im Labor der I. Medizinischen Tierklinik. Die Seren wurden in einer Kühlbox in ca. 10 min. dorthin transportiert.

Enzymaktivitäten, Kreatinin und Cholesterin: Die Enzymaktivitäten der GOT, GPT, GLDH, AP, LDH, α -HBDH und CK sowie die Konzentrationen von Kreatinin und Cholesterin wurden aus dem Serum bestimmt. Zur Anwendung kamen entsprechende Mikroteste der Firma Boehringer Mannheim.

Die Analyse selbst erfolgte mit Hilfe eines Autoanalysers (Modell Hitachi 705), wobei jedes Serum als Doppelprobe bestimmt wurde. Als Kontrollserum wurde Precinorm U^R derselben Firma verwendet; die Werte lagen immer im "erlaubten Bereich".

Statistische Methoden

Es wurden folgende statistischen Werte ermittelt:

$$\begin{array}{l} \text{arithmetischer} \\ \text{Mittelwert} \end{array} \quad \bar{x} = \frac{\sum x_j}{n} \quad \begin{array}{l} \text{Standard-} \\ \text{abweichung} \end{array} \quad s = \frac{\sqrt{\sum (x_j - \bar{x})^2}}{n-1}$$

Die statistische Auswertung der Versuche wurde mit dem Single-Cosinor durchgeführt; Erläuterungen zu dieser Methode in 2.3.

3.2.3. ERGEBNISSE

Die Abb. 17-26 zeigen die Cosinor-Graphiken der untersuchten Parameter mit den Einzelwerten aus der Tab. 23.

Tab. 23: Einzelwerte der untersuchten Parameter der 3 Hunde
über 72 Stunden (SD = einfache Standardabweichung)

ZEIT	GOT		GPT		GLDH		AP		LDH	
	IU/l	SD	IU/l	SD	IU/l	SD	IU/l	SD	IU/l	SD
1.Tag 10 ⁰⁰	13,12	2,23	32,70	10,40	10,98	5,77	52,2	13,95	89,8	44,88
14 ⁰⁰	12,22	1,15	33,14	9,07	9,70	4,41	52,4	12,38	54,4	44,82
18 ⁰⁰	12,02	0,98	32,44	9,21	9,62	4,84	51,6	12,03	62,0	26,68
24 ⁰⁰	10,32	0,76	31,62	8,55	9,94	5,23	51,4	12,50	45,6	17,05
2.Tag 6 ⁰⁰	10,22	0,64	31,17	10,07	8,54	4,31	51,2	10,37	34,0	8,27
10 ⁰⁰	10,96	1,31	31,85	9,92	8,56	4,20	50,6	12,40	54,6	21,61
14 ⁰⁰	10,80	1,38	31,40	8,62	11,70	4,90	50,8	12,29	31,0	10,29
18 ⁰⁰	10,98	1,14	31,29	8,62	12,18	6,23	51,4	10,59	45,4	23,93
24 ⁰⁰	9,46	0,44	29,38	8,49	10,22	5,19	50,8	10,23	32,4	8,67
3.Tag 6 ⁰⁰	9,00	0,90	29,16	8,26	8,80	4,59	49,0	10,79	33,2	27,50
10 ⁰⁰	10,94	1,88	25,58	10,20	12,83	4,34	48,8	10,28	34,2	16,97
14 ⁰⁰	11,52	1,69	27,18	9,20	11,12	5,40	48,4	10,01	42,6	21,54
18 ⁰⁰	11,16	2,80	27,16	8,40	11,32	5,07	48,4	9,71	66,2	47,63
24 ⁰⁰	9,18	1,48	25,96	7,27	9,82	3,61	49,6	7,92	25,8	8,07
4.Tag 6 ⁰⁰	8,92	1,38	24,76	8,88	8,88	4,17	49,2	9,17	22,6	7,16
10 ⁰⁰	11,12	1,38	26,68	9,52	8,16	3,52	51,0	9,77	36,6	13,22

ZEIT	α -HBDH		KREATININ		CK		CHOLESTERIN		Htc	
	IU/l	SD	mg/100ml	SD	IU/l	SD	mg/100ml	SD	%	SD
1.Tag 10 ⁰⁰	24,4	14,65	1,04	0,40	49,4	37,34	215,0	72,06	46,5	2,73
14 ⁰⁰	15,2	6,90	1,14	0,54	53,4	36,07	198,8	41,87	46,3	3,20
18 ⁰⁰	16,6	7,23	0,95	0,43	43,4	17,28	201,8	43,95	46,6	1,50
24 ⁰⁰	14,4	6,02	0,69	0,25	29,6	9,23	201,0	40,49	45,3	3,20
2.Tag 6 ⁰⁰	9,8	2,94	0,70	0,23	25,4	5,89	197,8	44,85	46,5	1,87
10 ⁰⁰	17,2	5,54	0,84	0,32	33,8	6,83	195,8	48,83	46,5	2,50
14 ⁰⁰	11,8	1,92	1,14	0,42	25,0	4,35	202,0	46,47	46,0	2,00
18 ⁰⁰	15,6	7,63	0,94	0,32	26,6	10,06	202,0	44,11	46,6	1,86
24 ⁰⁰	11,2	4,20	0,70	0,21	23,8	5,63	205,2	45,19	44,0	1,54
3.Tag 6 ⁰⁰	11,4	6,98	0,59	0,19	25,6	10,96	199,0	49,18	44,4	3,07
10 ⁰⁰	11,0	2,54	0,83	0,18	29,4	6,80	202,6	37,30	44,3	3,26
14 ⁰⁰	12,2	4,08	0,87	0,22	24,4	5,41	119,6	46,89	45,5	3,27
18 ⁰⁰	16,4	9,76	0,84	0,40	31,6	15,24	198,8	43,90	44,6	3,32
24 ⁰⁰	7,4	2,07	0,84	0,36	20,0	2,54	219,0	68,96	44,1	2,31
4.Tag 6 ⁰⁰	7,8	3,11	0,55	0,21	21,2	1,48	119,2	38,36	43,0	2,44
10 ⁰⁰	11,4	3,78	0,89	0,13	34,0	5,70	199,2	39,53	44,0	2,44

Abb.17: GOT (IU/l)
n=5, Untersuchungszeitraum: 3 Tage

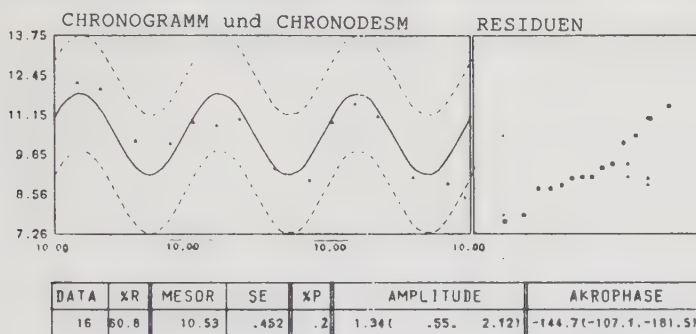


Abb.18: GPT (IU/l)
n=5, Untersuchungszeitraum: 3 Tage

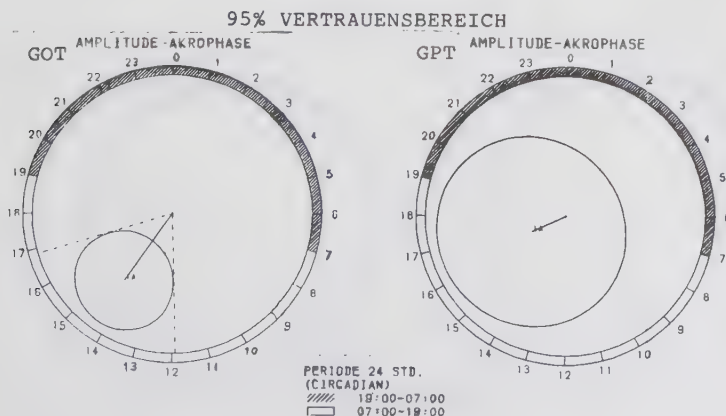
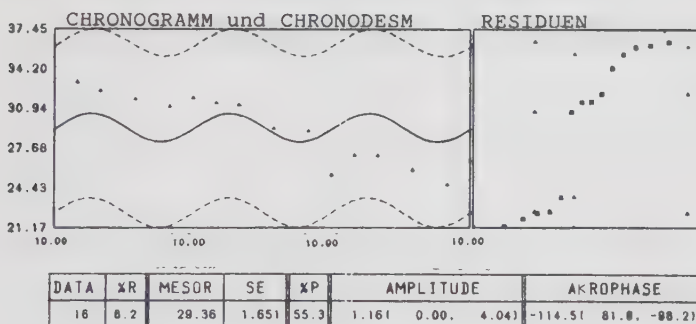


Abb.19: GLDH (IU/l)
n=5, Untersuchungszeitraum: 3 Tage

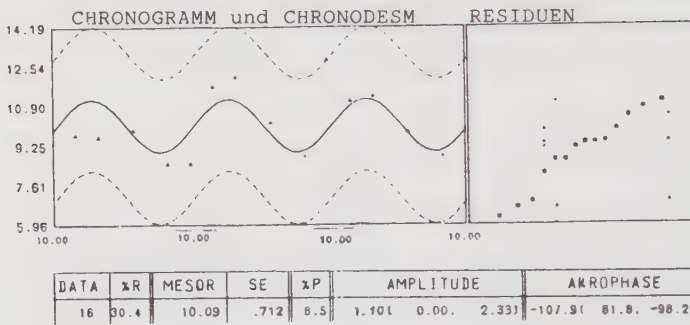


Abb.20: AP (IU/l)
n=5, Untersuchungszeitraum: 3 Tage

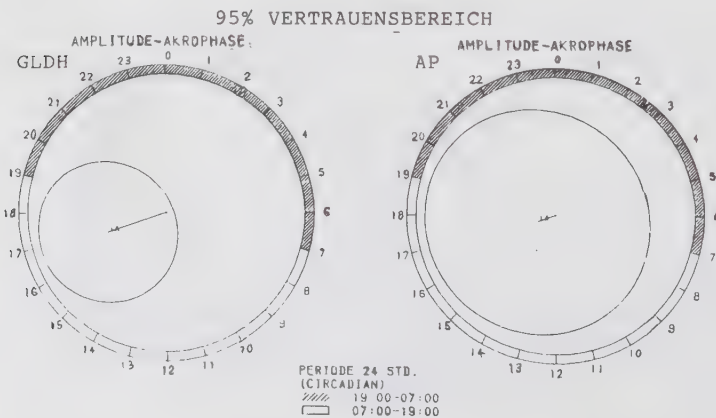
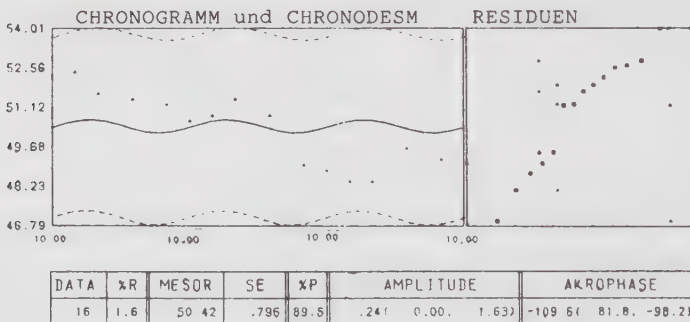


Abb.21: LDH (IU/l)
n=5, Untersuchungszeitraum: 3 Tage

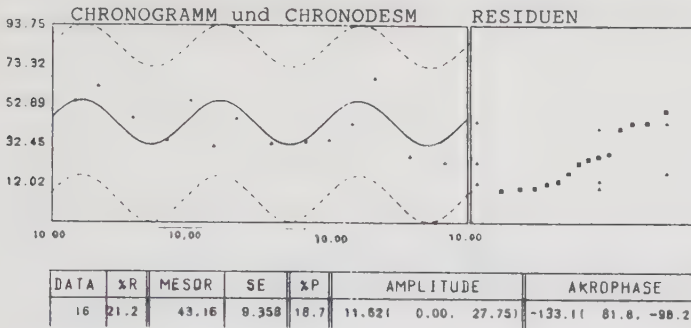


Abb.22: α -HBDH (IU/l)
n=5, Untersuchungszeitraum: 3 Tage

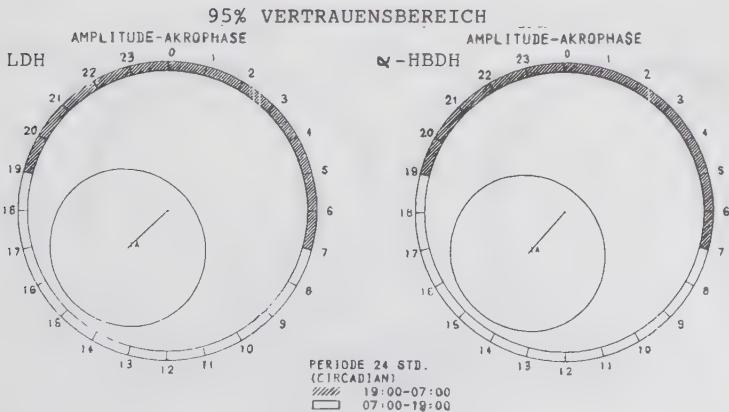
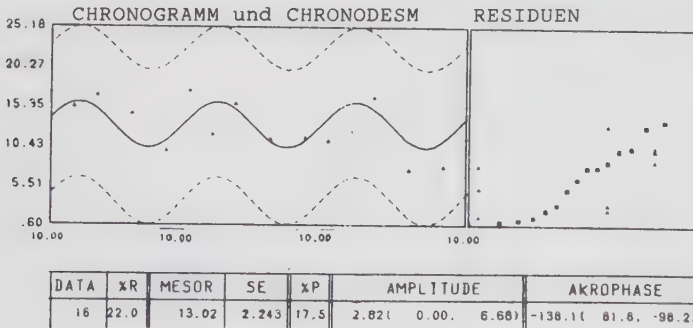


Abb. 23: CK (IU/l)
n=5, Untersuchungszeitraum: 3 Tage

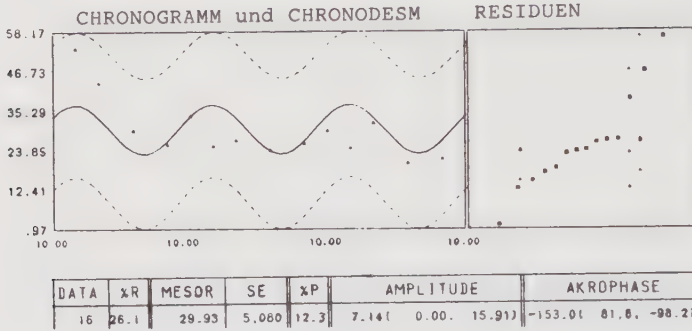


Abb. 24: KREATININ (mg/100ml)
n=5, Untersuchungszeitraum: 3 Tage

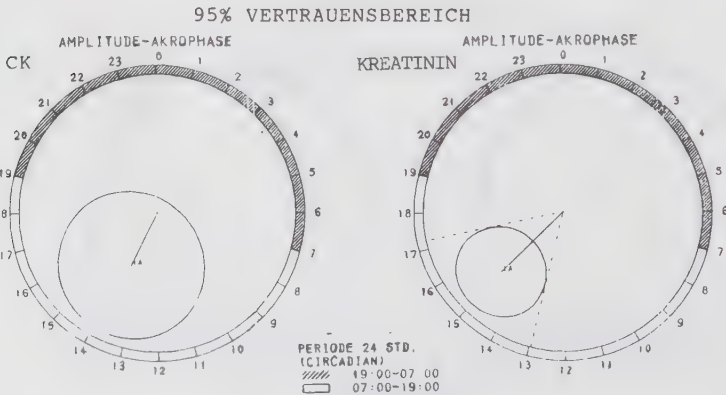
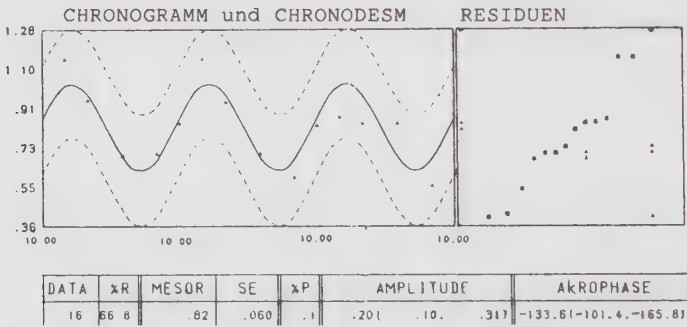


Abb. 25: CHOLESTERIN (mg/100ml)
n=5, Untersuchungszeitraum: 3 Tage

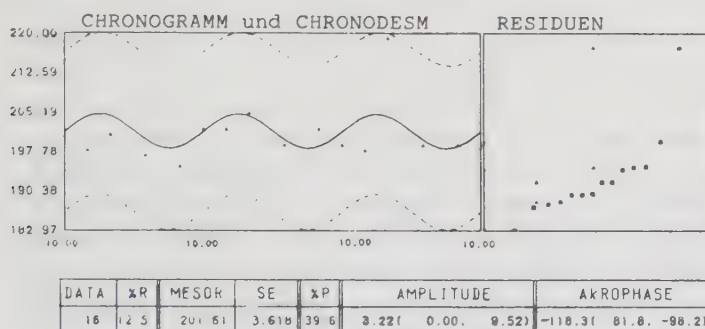
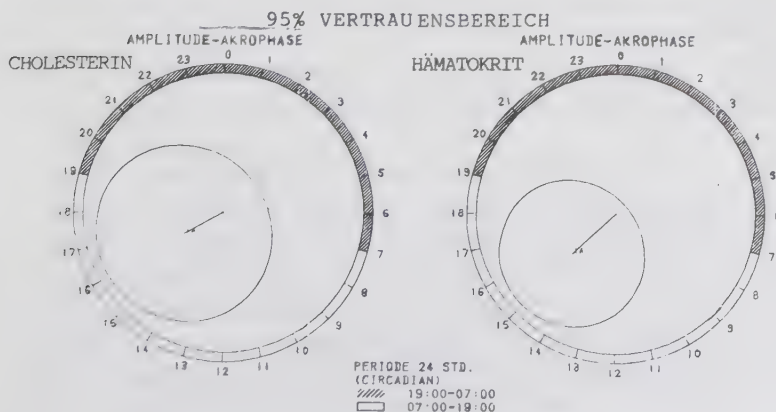
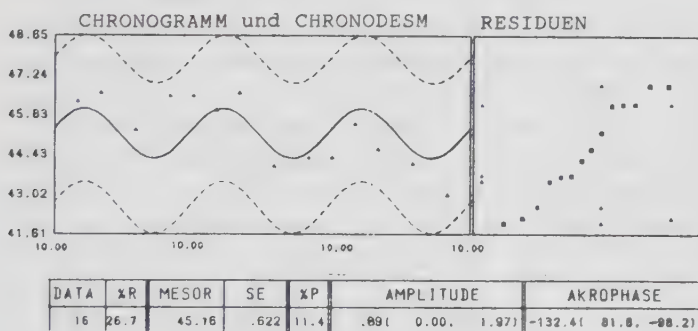


Abb. 26: HÄMATOKRIT (%)
n=5, Untersuchungszeitraum: 3 Tage



3.2.4. ERGEBNISVERGLEICH DER BLUTUNTERSUCHUNGEN MIT DER LITERATUR

Das Blut dient als "Sammelbecken" für alle metabolischen Produkte sowie der Blutzellen. Die periodischen Fluktuationen der Enzyme können als Folge bestimmter Stoffwechselzustandsänderungen aufgefaßt werden - eine Interpretation von Enzymaktivitäten ist schwierig (CHEMNITZ, 1975). Als Ursachen für physiologische Schwankungen der Enzymaktivität im Plasma kommen verschiedene Faktoren in Frage. Es ist bekannt, daß der normale Plasmaspiegel der Enzyme in einem Fließgleichgewicht von Einstrom- und Eliminationsgeschwindigkeit steht. Auch können durch Zellzerfall, höhere Durchlässigkeit der Zellmembrane (z.B. unter Einfluß von Hormonen), durch Neubildung von Enzymen, durch deren verstärkten Abbau und die Erhöhung der Ausscheidungsrate Änderungen der Enzymaktivitäten bewirkt werden (HESS, 1962). GOLDBETER und CAPLAN (1976) sehen in den Oszillationen von Enzymaktivitäten ein bemerkenswertes Beispiel, Stoffwechselgeschehen auf molekularer Ebene mit dem "klargegliederten Funktionieren" in Zeit und Raum auf der Stufe des Gesamtorganismus in Einklang zu bringen.

Für die GOT-Aktivität konnte bei den Seren der 3 untersuchten Hunde mit dem Single-Cosinor statistisch ein signifikanter Circadian-Rhythmus gesichert werden; die berechnete Akrophase lag bei 14 Uhr 30 (Abb. 17).

MÜHLBAUER (1981) fand in ihrer Untersuchung bei 55 Hunden einen Anstieg der GOT-Aktivität zwischen 14 und 21 Uhr.

Auch bei Rindern wurde ein Anstieg der GOT-Aktivität von 8-21 Uhr mit einem zeitlichen Maximum um 16 Uhr beobachtet (HAGEMEISTER u. UNSHELM, 1968). Zu ähnlichen Resultaten kamen TOLLERSRUD und GEDDE-DAHL (1971). Dieselben Autoren konnten beim Schaf eine steigende Tendenz dieser Enzymaktivität gegen 15 Uhr nachweisen.

Beim Menschen berichteten CONROY und MILLS (1970) über ein Aktivitätsmaximum gegen 18 Uhr 45. HALBERG u. Mitarb.

(1977) schließlich konnten ebenfalls beim Menschen ein Maximum der GOT-Aktivität am frühen Nachmittag feststellen.

Diese genannten Resultate stehen, wenn auch z.T etwas phasenverschoben, in Einklang mit dem Ergebnis der eigenen Untersuchung an Hunden.

Interessant ist in diesem Zusammenhang eine Arbeit von KOUDELA u. Mitarb. (1970) an Nichtsäugern. Sie stellten einen Tagesrhythmus der GOT-Serumaktivität an 12-tägigen Leghornhähnchen fest; die Serumaktivität kulminierte um 14 Uhr, die niedrigste Aktivität war um 20 Uhr (Δt : 6 Stunden, T: 24 Stunden). Nach Meinung der Autoren bestand eine kausale Beziehung zu Ergebnissen der GOT-Aktivität in Gewebshomogenaten (Leber, Brustmuskel).

Die Cosinor-Graphik in Abb. 18 zeigte keine Signifikanz für einen Circadian-Rhythmus der GPT-Aktivität bei den untersuchten Hunden; eine gewisse Tendenz zu einem zeitlichen Maximum gegen 17 Uhr deutete sich an.

Ergebnisse vergleichender Untersuchungen sprechen dafür, daß der Rhythmus der GPT-Aktivität in gewisser Phasenbeziehung zu gleichfalls gemessenen GOT-Aktivitäten steht.

MÜHLBAUER (1981) konnte auch bei der GPT-Aktivität bei den von ihr untersuchten Hunden zum Abend hin eine steigende Tendenz feststellen.

Auch bei Rindern erreichte die Aktivität der Aminotransferasen phasengleich ihr Maximum um 16 Uhr (HAGEMEISTER u. UNSHELM, 1971). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen TOLLERSRUD und GEDDE-DAHL (1971).

Schließlich zeigten Leghornhähnchen ein Maximum der GPT-Aktivität um 14 Uhr, das zeitlich mit dem GOT-Wert identisch war (KOUDELA u. Mitarb., 1970).

Übereinstimmend zeigte sich, daß sich die Aktivitäten der Aminotransferasen der untersuchten Hunde während des Untersuchungszeitraumes von 72 Stunden immer in physiologischen Grenzen bewegten (Mesor für die GOT-Aktivität: 10 IU/l; Mesor für die GPT-Aktivität: 30 IU/l); die Schwankungen waren nicht sehr prominent. Eine gewisse Phasenbeziehung

zwischen beiden Enzymen zeichnete sich ab, was womöglich für eine enge Korrelation im Organismus gelten könnte.

Die statistische Analyse der Einzelwerte der GLDH-Aktivität kann keinen Rhythmus nachweisen. Eine Tendenz mit einem zeitlichen Maximum gegen 17 Uhr zeichnet sich allerdings ab; mit 8,5% liegt der P-Wert dicht an der Signifikanzgrenze (Abb. 19).

In der Literatur wird für die GLDH-Aktivität ein Referenzwert von bis zu 6 IU/l für den Hund angegeben (W.KRAFT, 1981). Für die hohen 24-Stunden-Mittelwerte von 10 IU/l in meiner Versuchsreihe gibt es keine Erklärung, zumal alle anderen Enzymaktivitäten zu jedem Untersuchungszeitpunkt im physiologischen Bereich waren und bei den Hunden keine klinischen Anzeichen einer Lebererkrankung vorlagen.

Der oben sich abzeichnende Rhythmus der GLDH-Aktivität bei den untersuchten Hunden steht in Einklang mit den Befunden beim Rind; so konnten bei dieser Tierart prominente tageszeitabhängige Schwankungen der Enzymaktivität nachgewiesen werden: das zeitliche Maximum lag bei 16 Uhr (HAGEMEISTER u. UNSHELM, 1968).

Die AP zeigt beim Hund eine klassische Altersabhängigkeit. Im Wachstumsalter tritt eine AP-Erhöhung physiologisch auf, um dann mit steigendem Alter im Serum zurückzugehen. Es ist bekannt, daß die Höhe der Enzymaktivität im Serum bzw. Knochen korreliert mit der Zahl der Osteoblasten und ihrer Tätigkeit (PASSING u. BRUNK, 1981).

In meiner Versuchsreihe blieben während des gesamten Untersuchungszeitraumes die Werte im physiologischen Bereich: Mesor bei allen Hunden ca. 50 IU/l. Die Single-Cosinor-Analyse kann für die AP bei den untersuchten Hunden keinen Rhythmus nachweisen - die eingezeichnete Vertrauensellipse überlagert den Cosinor-Pol (Abb. 20).

Dies würde mit den Untersuchungen von STAMM (1966) beim Menschen übereinstimmen. Er stellte Schwankungen der AP-Aktivität über 24 Stunden fest ohne eindeutigen Hinweis auf einen Rhythmus.

HAGEMEISTER und UNSHELM (1968) fanden zwar bei Rindern

einen leichten Anstieg der Aktivität zum Nachmittag hin (16 Uhr). Nach ihrer Meinung hatte aber die Haltung der Rinder einen erheblichen Einfluß auf den Wert der AP: die Aktivität der AP auf der Weide war signifikant höher als im Stall.

Die analysierten Einzelwerte konnten für die Enzymaktivitäten der LDH und α -HBDH keinen Circadian-Rhythmus statistisch sichern. Allerdings tendieren beide Enzymaktivitäten zu einem phasengleichen Verlauf mit einem Maximum gegen 15 Uhr; Mesor: LDH 43 IU/l, α -HBDH 13 IU/l (Abb. 21 u. Abb. 22).

Bei Rindern spricht der signifikante Anstieg der LDH-Aktivität am Nachmittag und Abend im Serum für eine Periodizität (STÄMPFLI u. Mitarb., 1980; HAGEMEISTER u. UNSHELM, 1968). Für die Aktivität der α -HBDH beiderseits Tierart konnten TOLLERSRUD und GEDDE-DAHL (1971) einen leichten Anstieg um 15 Uhr feststellen. Die Befunde stehen in Einklang mit den Ergebnissen der eigenen Untersuchung an Hunden.

Auch beim Menschen konnten verschiedene Autoren einen Circadian-Rhythmus der LDH-Aktivität im Serum nachweisen. Bei JACEY und SCHAEFER (1968) war die niedrigste Aktivität um 8 Uhr, die höchste Aktivität zwischen 16 und 20 Uhr. Entsprechende Verhältnisse fanden STARKWEATHER u. Mitarb. (1966). CHEMNITZ (1975) konnte bei 6 klinisch gesunden Rekruten einen Tagesgang der Isoenzymaktivitäten (LDH 1-5) dokumentieren. Die Auswertung der Elektrophoresen dergleichen Seren ergab, daß die Isoenzymaktivitäten mit gleicher Phase schwingen wie die Totalaktivität. Weiter gelang es demselben Autor bei Versuchen an Ratten, die circadianen Schwankungen der LDH-Aktivität, einschließlich der Aktivitäten der Isoenzyme, den Stoffwechselschwankungen von Leber und Herz zuzuordnen.

Die angesprochenen Erkenntnisse bieten auch für den Hund eine Erklärung für die Aktivitätsschwankungen im Blut; sie machen außerdem die enge Korrelation zwischen der LDH- und α -HBDH-Aktivität deutlich, was sich auch in den eigenen Untersuchungen an Hunden abzeichnet (Abb. 21 u. 22).

Die mit dem Single-Cosinor berechneten Einzelwerte der

CK-Aktivität weisen bei den untersuchten Hunden keine Periodizität auf; Mesor: 30 IU/l (Abb. 23).

Das steht in Einklang mit Beobachtungen beim Menschen; es wurden keine tageszeitabhängigen Schwankungen gefunden (CONROY u. MILLS, 1970).

Die Cosinor-Analyse sichert für Kreatinin einen statistisch signifikanten Circadian-Rhythmus mit einer Akrophase gegen 15 Uhr (Abb. 25). Betrachtet man die Einzelwerte über 72 Stunden (Tab. 23), so stimmen die Maximalwerte an jedem Tag um 14 Uhr mit den Minimalwerten an jedem Tag um 6 Uhr überein. Angaben über tagesrhythmisch bedingte Konzentrationsänderungen des Blutkreatinins für den Hund sind aus der zur Verfügung stehenden Literatur nicht ersichtlich.

SIROTA u. Mitarb. (1950) erklären rhythmische Variationen des Serum-Kreatinins mit Fluktuationen im Muskelmetabolismus; auch scheinen Ernährungsgewohnheiten eine Rolle zu spielen.

Beim Menschen fand STAMM (1966) einen Tagesgang des Kreatinins im Serum. Ein deutliches Maximum lag gegen 2 Uhr morgens. In dieser Untersuchung mußten die Probanden während des Versuchs fasten. In meiner Versuchsreihe mit Hunden stand dagegen das Futter den Tieren zur freien Verfügung. Vielleicht liegt es daran, daß die Akrophase in der Arbeit von STAMM nicht mit der Akrophase in der eigenen Untersuchung identisch ist.

Die Cosinor-Graphik zeigt für Serum-Cholesterin beim Hund keinen signifikanten Rhythmus. Die gemessenen Konzentrationen lagen alle im physiologischen Bereich; das 24-Stunden-Mittel lag bei 200 mg/100 ml (Abb. 25).

Auch beim Menschen ist der Cholesterinspiegel über 24 Stunden bemerkenswert stabil (HOLLISTER u. WRIGHT, 1965). KANABROCKI u. Mitarb. (1973) konnten beim Menschen ebenfalls keinen Rhythmus feststellen. Diese Ergebnisse würden mit den eigenen Resultaten an den untersuchten Hunden übereinstimmen.

Alle Werte des Hämatokrit lagen zu jedem Untersuchungs-

zeitpunkt bei allen untersuchten Hunden im physiologischen Bereich; zwischen 43% und 47% (Tab. 23). Der Single-Cosinor kann für den Hämatokrit keinen signifikanten Rhythmus nachweisen (Abb. 26).

Dieses Ergebnis widerspricht der Untersuchung von MÜHLBAUER (1981). Bei 55 Hunden verschiedener Rassen beobachtete sie eine fallende Tendenz des Hämatokrit in ihrem Untersuchungszeitraum von 8 bis 21 Uhr. Sie entnahm aber nur 3x täglich an zwei aufeinanderfolgenden Tagen Blut; in meinem Versuch waren es 16 Proben in 72 Stunden. Dieser wiederholte Blutentzug hatte zur Folge, daß den Tieren bis zu 150 ml Blut in 3 Tagen abgenommen wurde. Die vermehrte Erythropoese im Knochenmark muß diesen Verlust wieder ausgleichen. Bedenkt man weiter, daß GOLDECK (1948) als Ursache für tageszeitabhängige Schwankungen im Blut den Tagesrhythmus der Erythropoese selbst verantwortlich macht, so könnte dies ein weiterer Grund sein für das Fehlen eines Hämatokrit-Rhythmus in meinen Untersuchungen.

Die Befunde von MÜHLBAUER (1981) an Hunden stimmen mit den Ergebnissen von UNSHELM (1968) bei Rindern überein: Maximum des Hämatokrit am Morgen und ein Minimum am Abend.

Auch beim Menschen ist der Rhythmus des Hämatokrit ausgeprägt. So beobachtete STAMM (1966) ein Maximum um 8 Uhr (50%) und ein Minimum zwischen 20 und 23 Uhr (40%). Andere Autoren gelangten zum selben Ergebnis (SEAMAN u. Mitarb, 1965; REINBERG, 1976).

Diese Resultate deuten daraufhin, daß durch die häufige Blutentnahme (16x in 72 Stunden) in der eigenen Versuchsreihe der Rhythmus des Hämatkrit unterdrückt wurde.

4. DISKUSSION

Die Chronobiologie beschäftigt sich mit der Untersuchung von Mechanismen und Änderungen der jedem Organismus eigenen zeitlichen Struktur unter verschiedenen Einflüssen. Man weiß heute, daß praktisch jede physiologische Variable bei Mensch und Tier tagesrhythmischen Schwankungen unterliegt.

Die Chronobiologie will jedoch nicht nur solche Variationen beschreiben, sondern die Zeitstruktur biologischer Vorgänge einer objektiven Quantifizierung zuführen, um damit der herausragenden Bedeutung der Zeit als biologische Dimension Rechnung zu tragen.

Bisher wurde hauptsächlich dem Menschen und kleinen Labortieren die meiste Aufmerksamkeit bei Untersuchungen geschenkt.

Im ersten Teil dieser Arbeit wurden mit einer oft in der Chronobiologie angewandten statistischen Methode, dem sogenannten Single-Cosinor, 70 verschiedene Literaturangaben über biologische Rhythmen des Hundes aufgearbeitet. Es war die Aufgabe dieser Untersuchung möglicherweise neue Anstöße für die Diagnostik und Therapie des Hundes zu gewinnen und so das Phänomen biologischer Rhythmen bei tiermedizinischen Überlegungen mit einzubeziehen.

Es konnte eine Phasenkarte für Circadian-Rhythmen (Abb. 2) und Circannual-Rhythmen (Abb. 13) des Hundes entworfen werden. Diese Art der synoptischen Darstellung bietet die Möglichkeit die tagesperiodischen Verläufe sowie saisonale Schwankungen verschiedenster physiologischer Funktionen in ihrer zeitlichen Beziehung zu vergleichen und zu analysieren. Die verschiedenen Perioden sind dabei in oft typischer Weise phasenverschoben. Anhand einer weiteren Phasenkarte wurde gezeigt, daß bestimmte physiologische Funktionen in direkter Abhängigkeit zum Zeitpunkt der Futteraufnahme stehen (Abb. 7). Schließlich wurde ebenfalls graphisch dargestellt, daß bei der zyklischen Neutropenie der Silbergrauen Collies (ein angeborener Knochenmarksdefekt bei diesen Tieren) neben den neutrophilen Granulozyten auch andere zelluläre Blutelemente in einer 12-Tage-Periode schwingen (Tab. 10).

Diese neue Betrachtungsweise gestattet die Auflösung zeitlicher Strukturen. So kann der Begriff "Normalbereich" für physiologische Variablen um neue eventuell diagnostisch verwertbare Meßgrößen wie Amplitude, Akrophase und Mesor erweitert werden; "Normalwerte" an sich sagen meist nichts über die innerhalb von 24 Stunden erreichten Extremwerte aus.

Einschränkend muß dazu gesagt werden, daß auf Grund des heterogenen Materials (Rasse, Alter, Haltungsform, Eingewöhnungszeit, verschiedene Meßtechniken) in den einzelnen Veröffentlichungen das zeitliche Maximum z.B. einer Circadian-Rhythmik in Uhrzeiten ausgedrückt ohne weiteren Kommentar ein Wert von fraglichem Nutzen bleibt. So zeigt sich, daß gerade beim Hund der Licht-Dunkel-Wechsel, der "Handhabungsstreß" der Tiere durch den Menschen, Fütterungsperiodizität, Geruch als exogene Faktoren eine nicht zu unterschätzende Rolle bei der Beurteilung des periodischen Phänomens spielen. Aus diesem Grund wurden die jeweiligen Parameter ausführlich diskutiert und vergleichbaren Untersuchungen anderer Tierarten einschließlich dem Menschen gegenübergestellt.

Wie die Analysen mit dem Single-Cosinor zeigen, haben viele Rhythmen nur minimale Amplituden (z.B. Körpertemperatur, kardiovaskuläre Parameter, Serumelektrolyte). Einige Rhythmen zeichnen sich dagegen durch große Amplituden aus. So unterliegen die Hormone im Blut z.T. beträchtlichen Schwankungen; dabei zeigt Plasma-Kortisol bei 5 analysierten Einzelwertreihen aus verschiedenen Arbeiten übereinstimmend ein zeitliches Maximum zu Beginn der Lichtphase. Die Anzahl der Mikrofilarien des Herzwurmes im peripheren Blut pendelt signifikant zwischen maximalen Mittags- und minimalen Mitternachtswerten. Insbesondere bei Hormonen und den Mikrofilarien müssen auch saisonale Unterschiede zur Kenntnis genommen werden. Schließlich unterliegen auch Nierenparameter, so Urin-Ausscheidung und verschiedene Urin-Elektrolyte, bedeutenden tageszeitabhängigen Variationen.

Im experimentellen Teil dieser Arbeit wurden neben dem Hämatokrit verschiedene Blutbestandteile beim Hund auf mögliche tageszeitabhängige Schwankungen untersucht: die Enzymaktivitäten der GOT, GPT, GLDH, AP, LDH, ~~α~~-HBDH, CK sowie die Konzentrationen von Kreatinin und Cholesterin.

Es sollte dabei geklärt werden, ob den Abnahmezeiten der untersuchten Parameter im Zusammenhang mit der Beurteilung von Laborbefunden bei Hunden, in der tierärztlichen Praxis eine praktische Bedeutung zukommt.

In einem Versuch wurde 3 weiblichen Hunden nach einer Eingewöhnungszeit von einer knappen Woche über 72 Stunden zu verschiedenen Tages- und Nachtzeiten durch Punktion der Vena cephalica antibrachii Blut entnommen. Die Blutentnahmen erfolgten in Abständen von 4 bzw. 6 Stunden (für 24 Stunden: 10°, 14°, 18°, 24°, 6° und wieder 10°).

Alle untersuchten Parameter lagen zu jedem Untersuchungszeitpunkt im physiologischen Bereich. Die gemessenen Einzelwerte (Tab. 23) wurden mit dem Single-Cosinor statistisch auf mögliche Periodizität untersucht: ein signifikanter Circadian-Rhythmus für die GOT-Aktivität (Abb. 17) und Serum-Kreatininkonzentration (Abb. 24) konnte nachgewiesen werden. Die berechnete Akrophase lag in beiden Fällen bei 15 Uhr. Kreatinin zeigte dabei recht deutliche Konzentrationsunterschiede: über 1,0 mg/100 ml in der Lichtzeit, ca. 0,5 mg/100 ml in der Dunkelzeit. Bei der GOT-Aktivität waren die tages-nachtzeitlichen Unterschiede gering.

Die Befunde der GOT-Aktivität in der eigenen Untersuchung stehen in Einklang mit den Ergebnissen der Arbeit von MÜHLBAUER (1981). Sie fand bei der GOT-Aktivität bei Hunden im Verlauf des Untersuchungszeitraumes von 8 bis 21 Uhr einen Anstieg zum Abend hin. Angaben über tagesrhythmisch bedingte Konzentrationsänderungen des Blutkreatinins beim Hund sind aus der zur Verfügung stehenden Literatur nicht ersichtlich.

Der Hämatokrit und alle anderen untersuchten Blutbestandteile wiesen keine regelrechten Rhythmen auf; es deuteten sich aber jeweils Tendenzen in Bezug auf die Veränderungen während des Untersuchungszeitraumes an (Ausnahme für AP und Cholesterin; sie blieben über 24 Stunden weitestgehend konstant: Abb. 20 und 25).

4.1. SCHLUSSBEMERKUNG

Auf Grund dieser Arbeit können für die tierärztliche Tätigkeit einige Hinweise für die Diagnostik und Therapie beim Hund im Zusammenhang mit chronobiologischen Erkenntnissen gegeben werden:

1. Bei Langzeittherapie mit Glukokortikoiden beim Hund sollten diese Hormone nur einmal täglich am Morgen appliziert werden. Dadurch wird eine größere Beeinflussung der circadianen Rhythmik im Funktionskreis Hypothalamus-HVL-NNR-System durch exogene Steroide gering gehalten.
2. Die Mikrofilarien, Larven des Herzwurmes beim Hund, zeichnen sich durch periodisches Auftreten im peripheren Blut aus: Maximum am Nachmittag, Minimum am frühen Morgen. Neben der zum Nachweis der Mikrofilarien angewandten Anreicherungsverfahren kann eine dem massenhaften Auftreten der Parasiten am Nachmittag entsprechend zeitgerechte Blutentnahme, die Diagnostik verbessern.
3. Bei dem im experimentellen Teil dieser Arbeit untersuchten Hämatokrit und bei den untersuchten Blutbestandteilen (die Aktivitäten der GOT, GPT, GLDH, AP, LDH, α -HBDH, CK sowie die Konzentrationen von Kreatinin und Cholesterin) deuten sich zwar bei einigen Parametern periodische tageszeitabhängige Schwankungen an. Da die Amplituden der Rhythmen minimal sind und sich alle Werte bei ihren Variationen im physiologischen Bereich bewegen, wird dies keine weiteren Auswirkungen auf die Praxis haben.
4. In wissenschaftlichen Experimenten wird der Hund oft als Modell für physiologische Untersuchungen und bei der Erforschung von Krankheiten herangezogen. In diesem Zusammenhang ist zu bemerken, daß bei Hormonnachweisen eine einmalige Analyse an einem Tag möglicherweise nicht ausreicht, um den "Normbereich" festzulegen. Auch sind bei Arbeiten, die sich mit der Nierenfunktion des Hundes beschäftigen, auf schon diurnal sich manifestierende Variationen verschiedener Parameter zu achten.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die Meßwerte verschiedener physiologischer Funktionen aus 70 Veröffentlichungen der einschlägigen Literatur über biologische Rhythmen des Hundes wurden mit einem statistischen Verfahren der Chronobiologie, dem sogenannten Single-Cosinor, auf Periodizität untersucht. Für jede physiologische Größe wurden die 3 Rhythmus-Parameter: Amplitude, Akrophase und Mesor, einschließlich der dazugehörigen Vertrauensbereiche bestimmt.

Verschiedene Akrophasentafeln, die jeweils die zeitlichen Maxima der Rhythmen synoptisch darstellen, wurden für den Hund gezeichnet (Circadian-Rhythmus; Circadian- Rhythmus und Ernährung; 12-Tagesrhythmus der zyklischen Neutropenie der Silber-grauen Collies; Circannuale Rhythmen). Diese graphische Darstellung der Akrophasen erlaubt es, Einblicke in die Zeitstruktur verschiedener physiologischer Funktionen des Hundes zu gewinnen.

In einem Versuch wurde 3 weiblichen Hunden über 72 Stunden zu verschiedenen Tages- und Nachtzeiten (10°, 14°, 18°, 24°, 6° und 10°) Blut abgenommen.

Verschiedene Laborparameter (die Aktivitäten der GOT, GPT, GLDH, AP, LDH, α -HBDH, CK, die Konzentrationen von Kreatinin und Cholesterin sowie der Hämatokrit) wurden mit den im medizinischen Labor üblichen Methoden bestimmt.

Alle Werte lagen zu jedem Untersuchungszeitpunkt im physiologischen Bereich. Für die GOT-Aktivität und die Konzentration von Serum-Kreatinin konnte statistisch ein Circadian-Rhythmus gesichert werden. Die berechnete Akrophase lag in beiden Fällen gegen 15 Uhr. Die Amplitude beider Werte war gering. Alle anderen untersuchten Blutbestandteile einschließlich des Hämatokrits zeigten bei den untersuchten Hunden keinen Rhythmus.

5. SUMMARY

Biological rhythms in dog

Data of different physiological functions from 70 publications in literature about biological rhythms in dog were analyzed by a computerized statistical method in chronobiology - the so-called Single-Cosinor - to detect periodicity. For every physiological variables three rhythmic parameters **were** estimated with their confidence regions; these include the acrophase, the amplitude and the mesor (over-all mean).

Different acrophase-maps of the dog, a display of graphic acrophase of rhythms, were drawn (circadian rhythm; circadian rhythm and nutrition; 12-day-rhythm of cyclic neutropenia in Grey Collie dogs; circannual rhythm). These graphic presentations of acrophases permit basic views in different physiological functions of dog's structure in time.

In an experimentation 3 female dogs were used to take blood samples over a 72-hour period at different day and night times (10 a.m., 14 p.m., 18 p.m., 12 mid-night, 6 a.m. and 10 a.m.).

Different parameters (the activities of GOT, GPT, GLDH, AP, LDH, α -HBDH, CK, the concentrations of creatinine and cholesterol as well as packed cell volume) were analyzed by standard methods.

All parameters were in physiological range at any time of the testing section. For GOT-activity and the concentration of serum-creatinine a circadian rhythm was statistically detected. The acrophase in both cases was about 15 p.m.. The amplitude of both values was minute. The other analyzed components include packed cell volume in the examined dogs showed no rhythm.

6. LITERATUR

- AL-BAGDADI F.A., C.W.TITKEMEYER and J.E. LOVELL: Hair follicle cycle and sheeding in male beagle dogs. Am.J.Vet.Res. 38, 611-616 (1977)
- APFELBAUM M., A. REINBERG, G. TCHOBROUTSKI et R. ASSAN: Structure temporelle circadienne de variables endocriniennes. In: REINBERG A. Des rythmes biologique à la chronobiologie. Gauthier-Villars, 3e édition, Paris 1979
- APPEL W. und K.J. HANSEN: Lichteinwirkung, Tagesrhythmik der eosinophilen Leukozyten und Hypophysennebennieren-system. Dtsch. Arch. klin. Med. 199, 530-537 (1952)
- ARBOGAST B.: Methoden für die chronobiologische Analyse von Langzeit-Elektroenzephalogramm und einige Anwendungen in der Pädiatrie. Diss. med. München 1984
- ARCANGELI P., V. DIGIESI, G. MADEDDU and R. TOCCAFONDI: Temporary displacement of plasma corticoid circadian peak induced by ablation of olfactory bulbs in dog. Experientia 29, 358-359 (1973)
- ARDISSON J.-L., C. DOLISI, H. STORA, C.OZON, D. GRIMAUD, J.-P. CAMOUS et M. GASTAUD: Etude du comportement alimentaire spontané du chien. Arch. Sci. Physiol. 28, 67-79 (1974)
- ARDISSON J.-L., C. DOLISI, M. GASTAUD et J.-P. CAMOUS: Comportement alimentaire du chien: essai d'induction d'un rythme ultradian. C. r. Seanc. Soc.Biol. 168, 577-582 (1974)
- ARDISSON J.-L., C. DOLISI, J.-P. CAMOUS et C. OZON: Incidences des modalités d'alimentation sur la prise d'eau chez le chien. J. Physiol (Paris) 70, 139-148 (1975)
- ARDISSON J.-L., C. DOLISI, C. OZON et D. CRENESSE: Caractéristiques des prises d'eau et d'aliments spontanées chez des chiens en situation ad libitum. Physiol. Behav. 26, 361-370 (1981)
- ARENDT J., L.WITTERBERG, T. HEYDEN, P.C. SIZONENKO and L. PAUNIER: Radioimmunassay of melatonin: human serum and cerebrospinal fluid. Hormone Res. 8, 65-75 (1977)
- ASCHOFF J.: Die 24-Stunden-Periodik der Maus unter konstanten Umgebungsbedingungen. Naturwiss. 38, 506-507 (1951)

ASCHOFF J.: Zeitgeber der tierischen Tagesperiodik.
Naturwiss. 41, 49-56 (1954)

ASCHOFF J.: Exogene und endogene Komponente der 24-Stunden-
Periodik bei Tier und Mensch.
Naturwiss. 42, 569-575 (1955)

ASCHOFF J.: Exogenous and endogenous components in circa-
dian rhythms.
Cold Spring Harbor Sympo. Quant. Biol. 25, 11-28 (1960)

ASCHOFF J.: Die Bedeutung der Tagesperiodik für Tierhaltung
und Tierexperiment. In: WEIHE W.H. (Hrsg.). Umwelt der Ver-
suchstiere. Huber, Bern u. Stuttgart, 1964

ASCHOFF J., K. KLOTTER und R. WEVER: Circadianer Wortschatz.
In: ASCHOFF J. (Hrsg.) North Holland Publ. Amsterdam 1965

ASCHOFF J.: Physiologie biologischer Rhythmen.
Ärztl. Praxis 18, 1569-1575 (1966)

ASCHOFF J.: Adaptive cycles: their significance for de-
fining environmental hazards.
Int. J. Biometeor. 11, 225-278 (1967)

ASCHOFF J.: Das circadiane System - Grundlagen der Tages-
periodik und ihre Bedeutung für angewandte Physiologie
und Klinik.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 79, 19-32 (1973)

ASCHOFF J.: Speech after dinner. In: ASCHOFF J., F. CERESA
and F. HALBERG (Ed.). Chronobiological aspects of endocrinolo-
gy.
Chronobiologia 1, Suppl.1, 483-495 (1974)

ASCHOFF J.: Circadiane Rhythmen im endokrinen System.
Klin. Wschr. 56, 425-435 (1978)

ASCHOFF J.: Zirkadiane Rhythmen des Menschen.
Arznei. Forsch./Drug Res. 28(II), 1850-1857 (1978)

ASCHOFF J.: Circadian rhythm: general features and endo-
crinological aspects. In: Krieger D.T. (Ed.). Endocrine
Rhythms. Raven Press New York 1979

ASCHOFF J. und R. WEVER: Spontanperiodik des Menschen bei
Ausschluß aller Zeitgeber.
Naturwiss. 49, 302-312 (1962)

ASCHOFF J., M. PATRANSKA, U. GERECKE and H. GIEDKE: Twenty-
four-hour rhythms of rectal temperature in humans: effects
of sleep-interruption and test-sessions.
Pfluegers Arch. 346, 215-222 (1974)

ASCHOFF J. and R. WEVER: Human circadian rhythms: a multi-
oscillatory system.
Fed. Proc. 35, 2326-2332 (1976)

ASHKAR E.: Twenty-four-hour pattern of circulation by radio-telemetry in the unrestrained dog.

Am. J. Physiol. R, 236, 231-236 (1979)

ATOBE Y., T. OCHIAI, Y. KOBORI, K. BABA and K. SHOJIMA: Circadian rhythms in electrical activity of the stomach in healthy dogs.

Nippon Heikatsshukin Gakki Zasshi 14, 229-231 (1978)

BAYER A.: Rhythmische Änderungen der Herzschlagfrequenz aufgestallter Milchkühe.

Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 82, 345-346 (1969)

BERGER R.J., J.M. WALKER, T.D. SCOTT, L.F. MAGNUSON and S.L. POLLACK: Diurnal and nocturnal sleep stage patterns following sleep deprivation.

Psychon. 23, 273-275 (1971)

BERNHARD C.: Introduction à l'étude de la médecine expérimentale. Lafuma Paris 1926

BERTHOLD P.: Innere Jahreskalender - Grundlage der Orientierung bei Tieren.

BIUZ 9, 1-8 (1979)

BINGHAM C., B. ARBOGAST, G.C. GUILLAUME, J.-K. LEE and F. HALBERG: Inferential statistical methods for estimating and comparing cosinor parameters.

Chronobiologia 9, 397-436 (1982)

BOTTOMS G.D., O.F. ROESEL, F.D. RAUSCH and E.L. AKINS: Circadian variation in plasma cortisol and corticosterone in pigs and mares.

Am. J. Vet. Res. 33, 785-790 (1972)

BREHM A.E.: Brehms Thierleben, 1. Abt. Säugetiere 1, 91-93

2. Aufl. Verlag des Bibliographischen Instituts Leipzig 1876

BREZNOK E.M. and R.D. Mc QUEEN: Rapid fluorometric analysis of plasma corticosteroids as a test of adrenocortical function in the dog.

Am. J. Vet. Res. 30, 1523-1533 (1969)

BUBNA-LITTIZ H.: Biologische Rhythmusforschung und ihre Beziehung zur Klinik.

Wien. Tierärztl. Mschr. 67, 127-133 (1980)

BÜNNING E.: Die physiologische Uhr - Circadiane Rhythmik und Biochronometrie 3. Aufl. Verlag Springer Berlin, Heidelberg, New York 1977

BUTLER W.F. and A.J. WRIGHT: Hair growth in the greyhound.

J. small Anim. Pract. 22, 655-661 (1981)

- CAMPELL I.T., R.J. JARRETT, P. RUTLAND and L. STIMMER: The plasma insulin and growth hormone response to oral glucose: diurnal and seasonal observations in the Antarctic. *Diabetologia* 11, 147-150 (1975)
- CAMPELL J.R. and C. WATTS: Assessment of adrenal function in dogs. *Br. vet. J.* 129, 134-145 (1973)
- CHEMNITZ G.: Circadiane Rhythmusmuster der LDH-Isoenzyme. *Acta histochem. Suppl. Bd. XIV*, 231-237 (1975)
- CHOSSAT C.: Recherches expérimentales sur l'inanition. Mémoires présentés par divers savants à l'Académie Royale des Sciences de l'Institut de France 8, 438-640 (1843)
- CHRISTIE D.W. and E.T. BELL: Some observations on the seasonal incidence and frequency of oestrus in breeding bitches in Britain. *J. small Anim. Pract.* 12, 159-167 (1971)
- CLOUDSLEY-THOMPSON J.L.: Biological clocks - their functions in nature. Weidenfels and Nicolson London 1980
- CONROY R.T.W.L. and J.N. MILLS: Human circadian rhythms. Churchill London 1970
- COPLEY M.P., D.P. JENNINGS and M.M. MITLER: A study of continuous 24-hour sleep-waking recordings in 5 dogs. *Sleep Res.* 5, 94 (1976)
- COURT J.M., M.E. DUNLOP and R.F. LENARD: High-frequency oscillation of blood free fatty acid levels in man. *J. Appl. Physiol.* 31, 345-347 (1971)
- CURTIS G.C.: Psychosomatics and chronobiology: possible implications of neuroendocrine rhythms. *Psychosom. Med.* 34, 235-256 (1972)
- CZEISLER C.E. and C. GUILLEMINAULT: 250 years ago: tribute to a new discipline (1729-1979). *Sleep* 2, 155-160 (1979)
- DAILLAIRE A. and Y. RUCHEBUSCH: Rest-activity and sleep patterns in captive foxes (*Vulpes vulpes*). *Experientia* 30, 59-60 (1974)
- DALE D.C., D.W. ALLIG and S.M. WOLFF: Cyclic hematopoiesis: the mechanism of cyclic neutropenia in grey collie dogs. *J. Clin. Invest.* 51, 2197-2204 (1972)
- DESIR D., E. VAN CAUTER, J. GOLSTEIN, V.S. FANG, R. LECLERQ, S. REFETTOFF and G. COPINSCHI: Circadian and ultradian variations of ACTH and cortisol secretion. *Hormone Res.* 13, 302-316 (1980)
- DIGIESI V., S. ROMANO e R. TOCCAFONDI: Il ritmo circadiano dei corticosteroidi plasmatici nel cane normale. *Boll. Soc. It. Biol. Sper.* 48, 567-569 (1972)

ELLENDORF F., N. PARVIZI, D.F. POMERANTZ, A. HARTZEN, A. KONIG, A. SCHMIDT and F. ELSAESSER: Plasma luteinizing hormone and testosterone in a adult male pig: 24 hour fluctuations and the effect of copulation. J. Endocr. 67, 403-410 (1975)

ENGLISH P.B. und L.J. FILIPPICH: Messungen der täglichen Wasseraufnahme von Hunden. Report (Effem-Forsch. f. Kleintiernähr.) Nr. 11, 8-11 (1981)

EPKER B.N.: Tetracycline in human dentin: deposition in the zone of mineralization. J. Dent. Res. 45, 1824 (1966)

EVANS J.W., C.M. WINGET and E.J. POLLAK: Rhythmic cortisol secretion in the equine: analysis and physiological mechanisms. J. interdiscipl. Cycle Res. 8, 111-121 (1977)

FAHLEN M., A. ODEN, P. BJÖRNTORP and G. TIBBLIN: Seasonal influence on insulin secretion in man. Clin. Sci. 41, 453-458 (1971)

FALVO R.E., L.R. DE PALATIS, J. MOORE, T.A. KEPIC and J. MILLER: Annual variations in plasma levels of testosterone and luteinizing hormone in the laboratory male mongrel dog. J. Endocrin. 86, 425-430 (1980)

FISCHER K., H. HOMMEL, E. JUTZI und G. ALBRECHT: Jahresrhythmus von Blutglukose und Plasmainsulin bei Hunden. In: v. MAYERSBACH H. und J.-H. SCHARF (Hrsg.) Die Zeit und das Leben. Nova acta leopold. 46 Nr. 225, 209-216 (1977)

FORTH W., D. HENSCHLER und W. RUMMEL: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 3. überarb. Aufl. Bibliographisches Institut Mannheim, Wien, Zürich 1980

FOX J., K.P. OFFORD and H. HEATH III.: Episodic secretion of parathyroid hormone in dog. Am. J. Physiol. E, 241, 171-177 (1981)

FUJITANI Y. and M. HOSOGAI: Circadian rhythm of electrical activity and motility of the stomach in cats and their relation to sleep-wakefulness stages. Tohoku J. exp. Med. 141, 275-286 (1983)

GALICICH J.H., E. HAUS, F. HALBERG and L.A. FRENCH: Variance spectra of corticosteroid in adrenal venous effluent of anesthetized dog. Ann. NY Acad. Sci. 117, 281-291 (1964)

GANZ H., F. KNAPPEN and M. RODE: Contribution to the control of the locomotor activity of the dog. Meth. Find. Exptl. Clin. Pharmacol. 2, 7-15 (1980)

GIESE A.: Quoniam sit ratio caloris organici. Diss. med. Halle 1842

GIPSON P.S., I.K. GIPSON and J.A. SEALANDER: Reproductive biology of wild canis (canidae) in Arkansas.
J. Mamm. 56, 605-612 (1975)

GOLDBETER A. and S.R. CAPLAN: Oscillatory enzymes.
Ann. Rev. Biophys. Bioeng. 5, 449-476 (1976)

GOLDECK H.: Der 24-Stunden-Rhythmus der Erythropoese.
Ärztl. Forsch. 2, 22-27 (1948)

GOODMAN R.L., J. HOTCHKISS, F.J. KARSCH and E. KNOBIL: Diurnal variations in serum testosterone concentrations in adult male rhesus monkey.
Biol. Reprod. 11, 624-630 (1974)

GORDON C. and P. LAVIE: Ultradian rhythms in renal excretion in dogs.
Life Sci. 31, 2727-2734 (1982)

GORDON C. and P. LAVIE: Ultradian rhythms in renal excretion in dogs: lack of relationship with hormones influencing fluid balance.
Neuroendocrinol. Lett. 6, 101-107 (1984)

GORIYA Y., A. BAHORIC, E.B. MARLISS, B. ZINMAN and A.M. ALBISSER: Diurnal metabolic and hormonal responses to mixed meals in healthy dogs.
Am. J. Physiol. E, 240, 54-59 (1981)

GREBE P.: Der große Duden. Bd. 1 Bibliographisches Institut Mannheim 1961

GRIEVE R.B. and S. LAURIA: Periodicity of *Dirofilaria immitis* microfilariae in canine and murine hosts.
Acta Tropica 40, 121-127 (1983)

GRÜTZMANN: De pulsum in hominibus sanis secundum varias dies partes variis mutationibus.
Diss. med. Halle 1831

GRZIMEK B.: Grzimeks Tierleben - Enzyklopädie des Tierlebens. Bd. 12 Säugetiere 3, 196 Verlag Kindler München 1972

GUNARATNAM P. und G.T. WILKINSON: Eine Studie über normalen Haarwuchs.
Report (Effem-Forsch. f. Kleintiernähr.) Nr. 19, 29-35 (1984)

GUTJAHR L., H. KÜNKEL und W. MACHLEIDT: Jahresrhythmen der Häufigkeit elektroenzephalographischer Merkmale.
Arzneim.-Forsch./Drug Res. 28(II), 1857-1861 (1978)

HAGEMEISTER H. und J. UNSHELM: Individuelle, tages- und tageszeitabhängige Schwankungen von Blutbestandteilen 2. Das Verhalten der Enzymaktivität von GOT, GPT, LDH, MDH, GLDH, und AP:
Zbl. Vet. Med. A, 15, 499-509 (1968)

HALBERG F.: Physiologic 24-hour periodicity; general and procedural considerations with reference to the adrenal cycle. Z. Vitamin-, Hormon-, Fermentforsch. 10, 225-296 (1959)

HALBERG F.: Some current research methods and results with special reference to the CNS. Amer. J. Ment. Defic. 65, 156 (1960)

HALBERG F.: Chronobiology. Ann. Rev. Physiol. 31, 675-725 (1969)

HALBERG F., E. HALBERG, D.C. WARGO and M.B. VISSCHER: Eosinophil levels in dogs with surgically established arteriovenous anastomoses. Am. J. Physiol. 17, 313-315 (1953)

HALBERG F. and R.B. HOWARD: 24-hour periodicity and experimental medicine. Postgrad. Med. 24, 349-358 (1958)

HALBERG F., R. ENGEL, R. SWANK, G. SEAMAN und W. HISSSEN: Cosinor-Auswertung circadianer Rhythmen mit niedriger Amplitude im menschlichen Blut. Physik. Med. Rehab. 7, 101-107 (1966)

HALBERG F. and J.-L. LEE: Glossary of selected chronobiologic terms. In: SCHEWING L.E., F. HALBERG and J.E. PAULY (Ed.). Chronobiology. Verlag Georg Thieme Stuttgart Tokio 1974

HALBERG F., K. CARANDENTE, G. CORNELISSEN and J.F. KATINAS: Glossary of chronobiology. Chronobiologia 4, Suppl. 1 (1977)

HALE P.A.: Periodic hair shedding by a normal bitch. J. small Anim. Pract. 23, 345-350 (1982)

HAMBURGER C.: Six years' daily 17-ketosteroid determination on one subject - Seasonal variations and independence of volume of urine. Acta Endocrinol. 17, 116-127 (1954)

HAMMOND W.P. and D.C. DALE: Lithium therapy of canine cyclic hematopoiesis. Blood 55, 26-28 (1980)

HARDELAND G., L. RENSING and R. HARDELAND: Circadiane Rhythmen bei der Ratte. J. interdiscipl. Cycle Res. 2, 29-54 (1971)

HARROP H.E.: Reproduction in the dog. Baillière, Tindall & Cox London 1960

HARTENBOWER D.L., R.M. FRIEDLER, J.W. COBURN and S.G. MASSRY: Spontaneous variations in electrolyte excretion in the awake dog. Proc. Soc. experim. biol. med. 145, 648-653 (1974)

HAWKING F.: The 24-hour periodicity of microfilariae: biological mechanisms responsible for its production and controll. Proc. Roy. Soc. B. 169, 59-76 (1967)

HAWKING F.: Circadian rhythms in monkeys, dogs and other animals.

J. interdiscipl. Cycle Res. 2, 153-156 (1971)

HEIDERMANNS C. und J.KIRCHNER-KÜHN: Die Ausscheidung von Wirkstoffen im Harn von Wild- und Nutztieren, II. Die Ausscheidung der 17-Ketosteroide und der 17-ketogenen Steroide. Forsch.bericht d. Landes Nordrhein-Westfalen Nr. 1044 Westdeutscher Verlag Köln und Opladen 1962

HELLBRÜGGE T.: Zeitliche Strukturen in der kindlichen Entwicklung.

Mshr. Kinderheilk. 133, 252-263 (1965)

HELLBRÜGGE T., J. PECHSTEIN, R. ULLNER und K. REINDL: Zum Verständnis der Periodik-Analyse in der Medizin.

Fortschr. Med. 85, 289-295 (1967)

HESS B.: Enzyme im Blutplasma. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1962

HITE M., H.M. HANSON, N.R. BOHIDAR, P.A. CONTI and P.A. MATTIS: Effect of cage size on patterns of activity and health of beagle dogs.

Lab. Anim. Sci. 27, 60-64 (1977)

HOFFMANN K.: Annuale Periodik bei Säugern und ihre photoperiodische Steuerung.

Arzneim. Forsch./ Drug Res. 28(II), 1836-1842 (1978)

HOLLISTER L.E. and A. WRIGHT: Diurnal variation of serum lipids.

J.Atheroscler. Res. 5, 445-450 (1965)

HOWLAND R.J. and N.W. NOWELL: Seasonal changes of plasma concentrations in the rat.

J. Endocrinol. 40, VI-VII (1968)

HRUSHESKY W., F. LEVI, B.J. KENNEDY, A. THEOLOGIDES and D. FENNING: Results of circadian time-qualified chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer.

Cancer Res. 22, 472; Abstr. C-546 (1981)

HYNDMAN B.W.: The role of rhythms in homeostasis.

Kybernetik 15, 227-236 (1974)

IMMELMANN K.: Circannuale Periodik in der Fortpflanzung der Tiere.

Universitas 22, 977-984 (1967)

INABA T., S. NIIYA, J. MORIMOTO, R. SHIMIZU, T. IMORI and H. UMIKI: Diurnal variation of plasma cortisol and corticosterone in dogs.

Jap. J. Anim. Reprod. 29, 99-102 (1983)

ITOH Z., I. AIZAW, S. TAKEUCHI and R. TAKAYANAGI: Diurnal changes in gastric motor activity in conscious dogs.

Dig. Dis. 22, 117-124 (1977)

- ITOH Z., R. HONDA and I. AIZAW: Diurnal pH changes in duodenum of conscious dogs.
Am. J. Physiol. G, 238, 91-96 (1980)
- JACEY M. and K.E. SCHAEFER: Circadian cycles of lactic dehydrogenase in urine and blood plasma: reponse to high pressure.
Aerospace Med. 39, 410-412 (1968)
- JANIAK M.J.: Das Sexualleben des Hundes.
Dtsch Tierärztl. Wschr. 82, 473-512 (1975)
- JOHN T.M. and J.C. GEORGE: Circadian rhythm of free fatty acid levels in plasma and pectoralis muscle of the pigeon.
J. interdiscipl. Cycle Res. 3, 33-37 (1972)
- JOHNSTON S.D. and E.D. MATHER: Canine plasma cortisol (hydrocortisone) measured by radioimmunoassay: clinical absence of diurnal variation and results of ACTH-stimulation and Dexamethasone suppression test.
Am. J. Vet. Res. 39, 1766-1770 (1978)
- JORES A.: Die 24-Stunden-Perioden des Menschen.
Med. Klin. 30, 468-471 (1934)
- KANABROCKI E.L., L.E., F. HALBERG, R.L. BREWER and T.J. BIRD: Circadian variations in presumably healthy men under conditions of peace-time army reserve unit training.
Space Life Sci. 4, 258-271 (1973)
- KANNO Y.: Experimental studies on body temperature rhythm in dogs. 2. Development of circadian rhythm after birth.
Jap. J. vet. Sci. 40, 591-602 (1978)
- KANNO Y. and K. NAMIKAWA: A study of the circadian rhythm of body temperature in relation to morbidity. 1. A circadian rhythm of canine temperature in relation to canine transmissible venereal tumor (polypus).
Bull. Azabu Univ. Vet. Med. 3, 115-117 (1982)
- KAUKEL E., G. KOPPERMANN und Ch. SCHRUM: Zirkadiane Unterschiede in der Pharmakokinetik des Theophyllins.
Atemw.-Lungenkrkh. 10, 68-73 (1984)
- KENNAWAY D.J., R.G. FRITH, G. PILLIPON, C.D. MATTHEWS and R.F. SEAMARK: A specific radioimmunoassay for melatonin in biological tissue and fluids and its validation by gas chromatography-mass spectrometry.
Endocrinology 101, 119-127 (1977)
- KINNER M.: Ultradiane Rhythmen des Plasma-Noradrenalin und ihre Beziehung zu den REM-Schlaf Stadien beim Menschen.
Diss. med. München 1981
- KINSON G.A. and C. LIEU: Diurnal variations in plasma testosterone of the male laboratory rat.
Horm. Metabol. Res. 5, 233-234 (1973)

KIRKPATRICK J.K., L. WIESNER, C.B. BAKER and M. ANGLE: Diurnal variation of plasma corticosteroids in the wild horse stallion.

Comp. Biochem. Physiol. A, 57, 179-181 (1977)

KLEITMAN N.: Sleep and wakefulness. Chicago Press Chicago 1963

KMENT A. und G. HOFECKER: Verhaltensphysiologie. In: SCHEUNERT A. und A. TRAUTMANN Lehrbuch der Veterinär-Physiologie Verlag Paul Parey Berlin Stuttgart 1976

KOUDELA K., Z. SOVA und J. HOFMAN: Tageszeitliche Aktivitätsschwankungen der Asparaginsäure- (SGOT) und Alanintransferase- (SGPT) im Serum von Hähnchen.

Zbl. Vet. Med. A, 17, 471-475 (1970)

KRAFT W. und M. DÜRR: Kompendium der klinischen Laboratoriumsdiagnostik bei Hund, Katze und Pferd. 2. erw. Aufl. Verlag Schaper Hannover 1981

KRIEGER D.T., A.I. SILVERBERG, F. RIZZO and H.P. KRIEGER: Abolition of circadian periodicity of plasma 17-OHCS levels in the cat.

Am. J. Physiol. 215, 959-967 (1968)

KRIPKE D.F., P. LAVIE, D. PARKER; L. HUEY and L.J. DEFTOS: Plasma parathyroid hormone and calcium are related to sleep stage cycles.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 47, 1021-1027 (1978)

LAKATUA D.J., E. HAUS and F. HALBERG: Habitual circadian timing of growth hormone (STH), adrenocorticotrophic hormone (ACTH), insulin, cortisol and glucose in human serum. In:

ASCHOFF J., F. CERESA and F. HALBERG: Chronobiological aspects of endocrinology. Schattauer Verlag Stuttgart New York 1974

LAMBERT A.E. and J.J. HOET: Diurnal pattern of plasma insulin concentration in human.

Diabetologia 2, 49-71 (1965)

LAVIE P.: Ultradian rhythmicity (circa 90 min) in physiologic process - evidence for multioscillatory phenomena.

J. interdiscipl. Cycle Res. 11, 171-177 (1980)

LIVNAT A., J.E. ZEHR and T.P. BROTON: Ultradian oscillations in blood pressure and heart rate in free-running dogs.

Am. J. Physiol. R, 246, 817-824 (1984)

LUCAS E.A., E.W. PONELL and O.D. MURPHREE: Baseline sleep-wake patterns in pointer dogs.

Physiol. Behav. 19, 285-291 (1977)

LUCAS E.A. and M.C. STERMAN: The polycyclic sleep-wake of the cat: effects produced by sensorimotor rhythm conditioning.

Expl. Neurol. 42, 347-368 (1974)

LÜTH P.: Zur Lehre von den biologischen Rhythmen im Altertum.
Hippokrates 35, 191-193 (1964)

LUND J.E., G.A. PADGETT and R.L. OTT: Cyclic neutropenia in
grey collie dogs.
Blood 29, 452-461 (1967)

DE MAIRAN J.J.: Observation botanique. Histoire de l'Académie
Royale des Science Paris 1729

MANDELL A.J., B. CHAFFEY, P. BRILL, M.P. MANDELL, J. RODNICK,
R.T. RUBIN and R. SHEFF: Dreaming sleep in man: changes in
urine volume and osmolality.
Science 151, 1558-1560 (1966)

v. MAYERSBACH H.: Die Bedeutung der Circadian-Rhythmik im
medizinischen und biologischen Experiment. In: v. MAYERS-
BACH H. und J.-H. SCHARF (Hrsg.) Die Zeit und das Leben.
Nova acta leopold. 46; Nr. 225, 115-128 (1977)

v. MAYERSBACH H.: Die Zeitstruktur des Organismus - Auswirkungen
auf zelluläre Leistungsfähigkeit und Medikamentenempfind-
lichkeit.
Arzneim. Forsch./ Drug Res. 28(II), 1824- 1835 (1978)

MENZEL W.: Menschliche Tag-Nacht-Rhythmik und Schichtarbeit.
Verlag D. Schwabe Basel 1962

MENZEL W.: Klinische Rhythmusforschung unter A. Jores.
Dtsch. Med. Wschr. 106, 186-189 (1981)

MIANI A. and C. MIANI: Circadian advancement rhythm of the
calcification front in dog dentin.
Minerva Stomatol. 20, 169-178 (1971)

MOORE R.Y.: Organisation and function of a central nervous
system circadian oscillator: the suprachiasmatic hypothalamic
nucleus.
Fed. Proc. 42, 2783-2789 (1983)

MOORE-EDE M.C., C.A. CZEISLER and G.S. RICHARDSON: Circadian
timekeeping in healthy and disease. 1. Basic properties of
circadian pacemakers.
New Engl. J. Med. 309, 469-476 (1983)

MÜHLBAUER S.: Untersuchungen von Blutwerten bei unbehandelten
und behandelten Hunden im Hinblick auf tagesrhythmische
Veränderungen.
Diss. med. vet. München 1981

MÜLLER E. and E. KULZER: Body temperature and oxygen intake
in the Kinkajou (Potos flavus, Schreber) a nocturnal tro-
pical carnivore.
Arch. intern. Physiol. Biochem. 86, 153-163 (1977)

MÜLLER O.M.: Die Circadianstruktur der Leber - morpholo-
gische, histochemische, biochemische und toxikologische
Untersuchungen an Ratten.
Habil. Schrift Hannover 1971

- MÜLLER O.M.: Quantitative Morphologie des Tagesrhythmus der Leber.
Verh. Anat. Ges. 77, 157-163 (1983)
- NEWSHOLME S.: Regulation des Stoffwechsels - Homöostase im menschlichen und tierischen Organismus.
Verlag Chemie Weinheim 1977
- NIEMAND H.G.: Praktikum der Hundeklinik. 4., vollst. neubearb. Aufl. Verlag Parey Berlin, Hamburg 1980
- O'CONNOR W.J. and D.J. POTTS: The external water exchanges of normal laboratory dogs.
Q. J. exp. Physiol. 54, 244-265 (1969)
- ORR W.C. and H.J. HOFFMAN: A 90 minute cardiac biorhythm: methodology and data analysis using modified periodograms and complex demodulations.
Trans. Biomed. Eng. 21, 130-141 (1974)
- OZON C., C. DOLISI, J.-L. ARDISSON et D. CRENESSE: Activité motrice spontanée du chien disposant d'eau et d'aliments ad libitum.
Ann. Zootechn. 32, 175-188 (1983)
- PAGE A.R. and R.A. GOOD: Studies on cyclic neutropenia.
AMA J. Dis. Child. 94, 623-661 (1957)
- DE PALATIS L., J. MOORE and R.E. FALVO: Plasma concentrations of testosterone and LH in the male dog.
J.Reprod. Fert. 52, 201-207 (1978)
- PANSU D., J.A. CHAYVIALLE, A. BOSSHARD, F. DEFSCOS and A. REINBERG: Circadian-rhythms in plasma and antral gastrin of rats - Effects of fasting versus feeding. In: REINBERG A. and F. HALBERG Chronopharmacology Pergamon Press Oxford 1979
- PASSING H. und R. BRUNK: Statistische Untersuchungen auf alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede von Blutparametern an englischen Beagle-Hunden 2. Klinische Chemie.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 94, 432-439 (1981)
- PAWLOW I.P.: Sämtliche Werke Bd. 1, 61; 2. Aufl.
Akademie Verlag Berlin 1956
- PITTENDRIGH C.S.: Circadian rhythm and the circadian organisation of living system.
Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 25, 159-182 (1960)
- PRINZING F.: Handbuch der medizinischen Statistik. 2. Aufl.
Verlag Fischer Jena 1931
- RAUSHENBACH Y.O.: Disturbances of seasonal rhythm of adaptive changes in animals under domestication.
J. interdiscipl. Cycle Res. 3, 166 (1972)

REINBERG A.: Chronobiology and nutrition.
Chronobiologia 1, 22-27 (1974)

REINBERG A.: Human chronobiology and chronopharmacology.
Israel J. Med. 12, 770-779 (1976)

REINBERG A.: Des rythmes biologiques à la chronobiologie.
Gauthiers-Villars 3. Aufl. Paris 1979

REINBERG A. and F. HALBERG: Circadian chronopharmacology.
Ann. Rev. Pharmacol. 11, 455-492 (1971)

REINBERG A. and M. SMOLENSKY: Circadian changes of drug
disposition in man.
Clin. Pharmacokinetics 7, 401-420 (1982)

REINBERG A. and M. SMOLENSKY: Biological rhythms and medicine -
cellular, metabolic, physiopathologic and pharmacologic
aspects. Verlag Springer New York Heidelberg Tokyo 1984

RENSING L.: Biologische Rhythmen - Grundbegriffe der modernen
Biologie. Bd. 10 Verlag Fischer Stuttgart 1973

RICKKIND M. and L.-E. EDQVIST: Peripheral plasma levels of
corticosteroids in normal beagles and greyhounds measured
by a rapid competitive protein technique.
Acta vet. scand. 14, 745-757 (1973)

RIETVELD W.J., W. FLORY, M. KOUIJ and F.T. HOOR: Observations
on total food intake and 24 h food intake during long term re-
gistration of food intake behaviour in rats.
Z. Versuchstierk. 22, 156-169 (1980)

RIJNBERK A., P.J. DER KINDEREN and J.H.H. THIJSEN: Investi-
gations on the adrenocortical function of normal dog.
J. Endocr. 41, 387-395 (1968)

RUBIN R.T., P.E. POLAND, P.R. GOUIN and B.B. TOWER: Secre-
tion of hormones influencing water and electrolyte (antidiuretic
hormone, aldosterone, prolactin) during sleep in normal men.
Psychosom. Med. 40, 44-59 (1978)

SÄÄF J., L. WETTERBERG, M. BÄCKSTRÖM and A. SUNDWALL: Mela-
tonin administration to dogs.
J. Neural Transmission 49, 281-285 (1980)

SAIK R.P., N. WIESENFELD, A.G. GREENBURG, D.F. KRIPKE and
G.W. PESKIN: Biorhythm of gastrin.
Gastroenterol. 72, A-142/1165 (1977)

SCHMIDT E. und F.W. SCHMIDT: Kleine Enzym-Fibel.
Schriftreihe Diagnostika Boehringer Mannheim GmbH Mannheim 1973

SCHULZ F. und K. RETIENNE: Tierexperimentelle und klinische Befunde bei therapeutischer Anwendung von Corticosteroiden zu verschiedenen Tageszeiten.
Klin Wschr. 49, 100-105 (1971)

SCHWARZ-PORSCHKE D., J. WEISS und U. HOLLIHN: Cortisolkonzentration im peripheren Blut und renale Cortisolausscheidung bei gesunden und NNR-insuffizienten Hunden vor und nach ACTH-Applikation
Zbl. Vet. Med. A, 23, 754-774 (1976)

SEAMAN G.V.F., R. ENGEL and R.L. SWANK: Circadian periodicity in some physicochemical parameters of circulating blood.
Nature 207, 833-835 (1965)

SHIMADA S.G. and D.J. MARSH: Oscillations in mean arterial blood pressure in conscious dogs.
Cir. Res. 44, 692-700 (1979)

SILBERNAGL S. und A. DESPOPOULOS: Taschenbuch der Physiologie. DTV-Verlag Thieme München 1979

SIMPSON H.W.: Aspects of cancer chronotherapy: mammary chronothermography and its perspective for treatment of breast carcinoma. In: 14th Therapeutic Intern. Congress, Montpellier, France; Expansion Scientifique Paris 1977

SIROTA J.H., D.S. BALDWIN and H. VILLARREAL: Diurnal variations of renal function in man.
J.Clin. Invest. 24, 187-192 (1950)

SMITH S.W., R.H.ODELL, D.J. MARSH and E. YATES: Patterns of plasma free fatty acid concentrations in fasted, resting dogs.
Am. J. Physiol. E, 23, 25-34 (1977)

SMOLENSKY M., A. BICAKOVA-ROCHER, A. REINBERG AND J. SANFORD: Chronoepidemiological search for circannual changes in sexual activity of human males.
Chronobiologia 8, 217-230 (1981)

SOKOLOWSKI J.H.: Reproductive features and pattern in the bitch.
J. Am. Anim. Hosp. Ass. 9, 71-81 (1973)

STÄMPFLI G., J. ANETZHOFFER und J. STIRNIMANN: Einfluß der Tageszeit auf hämatologische und klinisch-chemische Parameter bei der Milchkuh.
Schweiz. Arch. Tierheilk. 122, 337-340 (1980)

STAFFORST C.: Untersuchungen über Gewicht, Wachstum und Zusammensetzung des Hundehaarkleides.
Diss. med.vet. Hannover 1982

STAGNER J.I., E. SAMOLS and G.C. WEIR: Sustained oscillations of insulin, glucagon and somatostatin from the isolated canine pancreas during exposure to a constant glucose concentration.
J. Clin. Invest. 65, 939-942 (1980)

STAMM D.: Tagesschwankungen der Konzentration diagnostisch wichtiger Blutbestandteile.
Habil. Schrift Gießen 1966

STAMM D.: Tagesschwankungen der Normalbereiche diagnostisch wichtiger Blutbestandteile.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 73, 982-989 (1967)

TAKAHASHI Y., S. EBIHARA, Y. NAKAMURA, C. NISHI and K. TAKAHASHI: Circadian sleep and waking pattern in the laboratory dog.
Sleep Res. 7, 144 (1978)

TAKAHASHI Y., S. EBIHARA, Y. NAKAMURA and K. TAKAHASHI: A model of human sleep related growth hormone secretion in dogs: effects of 3, 6, and 12 hours of forced wakefulness on plasma growth hormone, cortisol and sleep stages.
Endocrinology 109, 262-272 (1981)

TASSINARI C.A., G. COCCAGNA, M. MANTOVANI, B. BELLA-BERNARDINA, J.P., SPRIE, D. MANCIA, A. VELLA and P. VALLICIONI: Duo-denal EMG-activity during sleep in man. In: JAVANOVIC U.J. (Ed.) The nature of sleep. Verlag Fischer Stuttgart 1973

THUN R., E. EGGENBERGER, K. ZEROBIN, T. LUSCHER and W. VETTER: Twenty-four-hour secretory pattern of cortisol in the bull: evidence of episodic secretion and circadian rhythm.
Endocrinology 109, 2208-2212 (1981)

TOLLERSRUD S. and T.W. GEDDE-DAHL: Diurnal and seasonal variations of serum enzyme activity in cattle and sheep.
Acta vet. scand. 12, 392-401 (1971)

TSUIJ K., M. KOZU, J. AKAIKE, T. IBARAKI and J. ADACHI: Seasonal factors effecting oestrus cycle in the beagle dog.
Japan J. Anim. Reprod. 28, 12-17 (1982)

UEMASU J., Y. SHIRAIISHI and T.OIKAWA: Circadian changes in eletromyography of dog ureter and the effect of renal artery ligation.
Nippon Heikatsukin Gaikki Zasshi 13, 314-315 (1977)

UNSHELM J.: Individuelle, tages- und tageszeitabhängige Schwankungen von Blutbestandteilen beim Rind. 3. Das Verhalten der Erythrozyten, des Hämoglobingehaltes und des Hämatokrits.
Zbl. Vet. Med. A, 15, 664-672 (1968)

UNSHELM J. und W.H. RAPPEN: Individuelle, tages- und tageszeitabhängige Schwankungen von Blutbestandteilen. 1. Das Verhalten der Mineralstoffe Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium und anorganisches Phosphat.
Zbl. Vet. Med. A, 15, 418-437 (1968)

VANHELDER W.P., A SIREK, O.V. SIREK, K.H. NORWICH, Z. POLICOVA and T. VANHELDER: Diurnal episodic pattern of insulin secretion in the dog.
Diabetes 29, 326-328 (1980)

VIREY J.J.: Ephémérides de la vie humaine ou recherches sur la révolution journalière et la périodicité de ses phénomènes dans la santé et les maladies.
Thèse Fac. Med. Paris 1814

WALDE J., N. KOPF, G.W. NIEBAUER, N. HÖBLING, J. FUNOVICS, L. LEHR und R. RAUHS: Exokrine Pankreasfunktion und zirkadiane Rhythmik gemessen an der Pankreasfistel im experimentellen Langzeitmodell beim Hund.
Zbl. Vet. Med. A, 25, 433-440 (1978)

WEERS H.: Natrium-, Kalium- und Calcium-Serumspiegel des Hundes im Verlauf von 24 Stunden unter besonderer Berücksichtigung der Fütterungszeit.
Diss. med. vet. Berlin 1964

WEITZMAN E.D., D. FUKUSHIMA, C. NOGEIRE, H. ROFFWARG, T.F. GALLAGHER and L. HELLMAN: Twenty-four-hour pattern of episodic secretion of cortisol in normal subjects.
J. Clin. Endocr. 33 14-22 (1971)

WESTENDORF P.: Der Haarwechsel der Haussäugetiere - Zusammenfassende Darstellung und Diskussion der einschlägigen Literatur.
Diss. med. vet. Hannover 1974

WEVER R.: Zum Mechanismus der biologischen 24 Stunden-Periodik.
Kybernetik 1, 139-154 (1962)

WEVER R.: Zur Zeitgeberstärke eines Licht-Dunkel-Wechsels für circadiane Periodik.
Pfluegers Arch. 321, 133-142 (1970)

WIESNER E. und R. RIBBECK: Wörterbuch der Veterinärmedizin.
Verlag Fischer Jena 1978

WINGET G.M., D.H. CARD and N.W. HETHERINGTON: Circadian oscillations of deep-body temperature and heart rate in a primate.
Aerospace Med. 39, 350-353 (1968)

WONG K.-M. and Le Roy KLEIN: Circadian variations in contributions of bone and intestine to plasma calcium in dogs.
Am. J. Physiol. R, 246, 668-692 (1984)

YAMSHITA M., H. TAKAMI, S. SUZUKI, Y. SHIRAISHI and Y. FUJITANI: Circadian rhythm of stomach temperature in dogs - in relation to gastric motility.
Nippon Heikatsukin Gakki Zasshi 14, 227-229 (1978)

YANG T.-J.T, T. YOSHIDA, S.-N. KIM and J.B. JONES: Increase in the serum macrophage migration inhibitory activity and lysozyme in dogs affected with cyclic hematopoiesis.
Exp. Hematol. 10, 867-873 (1982)

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Helmut Kraft für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Mein Dank gilt weiter Herrn Prof. Dr. W. Kraft für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes an der Medizinischen Tierklinik.

Bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. B. Arbogast aus dem Institut für Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin der Universität München für die Bereitstellung des statistischen Programms.

Schließlich möchte ich mich bei Fräulein Petra Döbel bedanken; sie half mir bei den nächtlichen Probenahmen.

L e b e n s l a u f

Name: Ulrich S i n g e r

geb. am: 15. April 1957

Eltern: Jochen Singer, Kaufmann und Renate
Singer, geb. Mothes, Kauffrau

Schul Ausbildung: 1964 Bessunger Schule Darmstadt
1965-1967 Volksschule Pfungstadt
1968-1976 Schuldorf Bergstraße
Mai 1976 Abitur

Wehrdienst: 1976-1977 Gebirgsjäger in der Stabskompanie
der 1. Geb.Div. in Garmisch-
Partenkirchen, Uffz d. Res.

im Ausland: 1977-1978 Landwirtschaftliche Praktika
in Holland und Frankreich

Studium: ab WS 1978/79
Studium der Tiermedizin an der Tierärzt-
lichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-
Universität München
Tierärztliches Staatsexamen: 8. März 1984
Approbation: 8. Mai 1984

